COUNTWAY LIBRARY
HC 6EAN

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

NAUNYN-SCHMIEDEBERGS
ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

UNTER MITWIRKUNG VON

C. AMSLER-RIGA, G. BARKAN-DORPAT, M. BAUR-MARBURG, U. G. BIJLSMA-UTRECHT, J. BOCK-KOPENHAGEN, E. BÜRGI-BERN, M. CLOETTA-ZÜRICH, F. EICHHOLTZ-HEIDELBERG, PH. ELLINGER, F. FLURY-WÜRZBURG, H. FREUND-MÜNSTER, E. FREY-GÖTTINGEN, H. FÜHNER-BONN, O. GROS-LEIPZIG, F. HAFFNER-TÜBINGEN, W. HEUBNER-BERLIN, F. HILDEBRANDT-GIESSEN, C. JACOBJ-TÜBINGEN, S. JANSSEN-FREIBURG, A. JARISCH-INNSBRUCK, A. JODLBAUR-MÜNCHEN, E. KEESER-HAMBURG, M. KOCHMANN-HALLE, F. KÜLZ-FRANKFURT A. M., E. LAQUEUR-AMSTERDAM, W. LIPSCHITZ-ISTANBUL, O. LOEWI-GRAZ, G. MANSFELD-PÉCS, H. H. MEYER-WIEN, E. P. PICK-WIEN, J. POHL-HAMBURG, O. RIESSER, C. G. SANTESSON-STOCKHOLM, K. SCHÜBEL-ERLANGEN, J. SCHÜLLER-KÖLN, E. STARKENSTEIN-PRAG

SOWIE

H. BOHNENKAMP-FREIBURG, H. EPPINGER-WIEN, E. GRAFE-WÜRZBURG, P. MORAWITZ-LEIPZIG, F. MORITZ-KÖLN, FR. V. MÜLLER-MÜNCHEN, O. MÜLLER-TÜBINGEN, C. OEHME-HEIDELBERG, A. SCHWENKENBECHER-MARBURG, R. SIEBECK-BERLIN, W. STEPP-MÜNCHEN, S. THANNHAUSER-BOSTON, K. F. WENCKEBACH-WIEN

HERAUSGEGEBEN VON

DR. L. KREHL UND DR. W. STRAUB

EMER. PROF. DER SPEZIELLEN PATHOLOGIE UND THERAPIE IN HEIDELBERG

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

179. BAND

MIT 211 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1935

28414

CATALOGUED
JUN 27 1936
M. L. W.

Printed in Germany

BOSTON
JUN 27 1936
MEDICAL LIBRARY

Inhalt des 179. Bandes.

Seite

Anselmino, Karl Julius und **Hoffmann, Friedrich,** Über die Blutzuckerwirkung von Hypophysenvorderlappenfraktionen. Mit 5 Textabbildungen 273

Blatt, Paul, Versuche zur Frage der reflektorischen Anurie. Mit 7 Textabbildungen 662

Blume, Wilhelm und **Fischer, Fr. Wilhelm,** Über den Resorptionsverlauf der Salizylsäure nach intramuskulärer Injektion und über die Resorptionsfähigkeit der Harnblase für Salizylsäure 646

Blume, W. und **Plum, K.** Vergleichende Untersuchungen über den Resorptionsverlauf der Salizylsäure nach intrapleuraler und intraperitonealer Applikation. Mit 2 Textabbildungen 655

Böck, J., Kaunitz, H. und **Popper, H.,** Zur Wirkung von Pyrazolonderivaten auf die Gefäße 170

Bonsmann, M. R. und **Brakhage, G.,** Diureseversuche an der Maus. IV. Mitteilung: Prüfungen auf Tachyphylaxie bei Morphium, Tonephin und Ephetonin 72

Bonsmann, M. R. und **Müller-Neff, M.,** Diureseversuche an der Maus. V. Mitteilung: Untersuchungen über Scillaglykoside, Salyrgan und Kalium aceticum 77

Bonsmann, M. R. und **Hauschild, F.,** Diureseversuche an der Maus. VII. Mitteilung: Versuche über die diuretische Wirkung einiger ätherischer Öle an der weißen Maus. Mit 5 Textabbildungen 620

Borbély, Franz, Über intrazisternale Schlafmittelwirkung 483

Brücke, Franz Th., Beiträge zur Pharmakologie des Bulbocapnins. Mit 2 Textabbildungen 504

Bunge, R., Über die Giftigkeit reifer Mohnköpfe 465

Châtel, A. de, Können Gifte vom Endocard aus wirken? Mit 4 Textabbildungen 625

Diehl, F., Restkohlenstoffuntersuchungen des Blutes im Zustand der Sensibilisierung und im anaphylaktischen Shock 670

Dragišić, Br. und **Varićak, Bogdan,** Vergleichende Untersuchungen über die toxische Wirkung des wässerigen Extrakts aus Ustilago maidis und der Mutterkornpräparate. Mit 1 Textabbildung 319

Eitel, Hermann und **Loeser, Arnold,** Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Mit 3 Textabbildungen 440

Fischer, R. und **Salzer, H.,** Besteht ein Unterschied in der pharmakologischen Wirkung von Veramon und dem Gemenge seiner Komponenten? Mit 3 Textabbildungen 327

Freund, Hermann, Die Behandlung des Lungenödems mit hypertonischen Lösungen 738

Gerlach, W., Spektrographische Untersuchungen über die Goldverteilung bei goldbehandelten Menschen und Versuchstieren 286

Seite

Geßner, Otto und **Esser, Werner,** Samandarin und eine Reihe von Umwandlungs- und Abbauprodukten des Samandarins 639

Glaubach, S. und **Pick, E. P.,** Über die Beeinflussung der Temperatur-Regulierung durch Thyroxin. IV. Mitteilung: Versuche an im Brustmark durchtrennten Meerschweinchen. Mit 10 Textabbildungen 678

Gottdenker, F. und **Rothberger, C. J.,** Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Froschherz. Mit 7 Textabbildungen 24

Gottdenker, F. und **Rothberger, C. J.,** Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Warmblüterherz. Mit 5 Textabbildungen 38

Gremels, H. und **Zinnitz, F.,** Über den Potentialwirkungscharakter des Acetylcholins. Mit 2 Textabbildungen 229

Gremels, H., Über die Wirkung des Vagus auf die Herztätigkeit. Mit 21 Textabbildungen 360

Hasama, Bun-ichi, Über die Veränderungen der Elektrophänomene am Zentralnervensystem bei Äthernarkose. Mit 3 Textabbildungen 234

Hasama, Bun-ichi, Über die Veränderungen der Elektrophänomene vom Sehnerven am santonisierten Kaninchen. Mit 6 Textabbildungen 686

Hauschild, F., Die Bestimmung einiger wirksamer Herzglykoside am Stufenphotometer. Mit 2 Textabbildungen. 255

Heinlein, H., Das Verhalten der Bluteiweißkörper bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden. Mit 2 Textabbildungen . 127

Hermann, Siegwart und **Kassowitz, Heinz,** Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. I. 524

Hermann, Siegwart, Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins. II. Mit 1 Textabbildung 529

Hesse, Erich, Meissner, Gertrud, Sebelin, Marga und **Müller, Hermann,** Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose. V. Mitteilung: Über den Silicylricinolsäureäthylester. Mit 4 Textabbildungen. 296

Ivanova, Sophie, Über den Mechanismus der Wirkung von Licht auf die Hoden der Vögel (Passer domesticus). Mit 4 Textabbildungen 349

Jeney, A. v. und **Méhes, J. v.,** Die Wirkung von Glycerinophosphat und Lecithinfettsäuren auf die Adrenalinempfindlichkeit der Katze. Mit 5 Textabbildungen 403

Keeser, E., Schilddrüse, Lipase und Katalase 310

Keeser, E. und **I.,** Über die Verteilung der Diäthylbarbitursäure im Gehirn 226

Keil, Werner und **Rühling, Irma,** Über die Steigerung und Abschwächung der Krampfwirkung einiger Lokalanästhetica. Mit 3 Textabbildungen 415

Keil, Werner und **Hepp, Georg,** Über Verstärkung der Lokalanästhesie durch Morphium. Mit 2 Textabbildungen 420

Keil, Werner, Über Novocainoxyd 425

Klobusitzky, D. von, Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung Bothrops. I. Mitteilung: Die blutgerinnungsfördernde Wirkung und die Reinigung des Giftdrüsensekretes der Bothrops jararaca 204

Berichtigung dazu 760

Kohn, Richard und **Jacobi, Martin,** Untersuchungen über qualitative und quantitative Beziehungen zwischen Schlafmitteln und Analepticis 448

Kraus, Herbert, Die Wirkung verschiedener Jodpräparate auf die peripheren Gefäße nach intraarterieller Injektion. Mit 4 Textabbildungen 537

Kuch, Margot und **Lazarovich-Hrebeljanovich, B. Sc. M. Sc. Mara v. C.,** Die histologischen Veränderungen der Fettgewebe im Hunger. Mit 5 Textabbildungen 191

Seite

Kuschinsky, G. und **Tang-sü,** Über die Wirkung luteinisierender Substanz auf die Funktion der lipoidhaltigen Zellen des Ovariums. Mit 2 Textabbildungen 717

— — Über die Wirkung luteinisierender Substanz auf den Hoden. Mit 2 Textabbildungen 722

— Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Sekretion des thyreotropen Hormons. Mit 6 Textabbildungen 726

Lasch, Fritz und **Roller, Dietrich,** Über die Giftwirkung konzentrierter Salzlösungen 459

Laszlo, D., Urban, H. und **Weissenberg, E.,** Hirnblutuntersuchungen beim Menschen im wachen und im narkotischen Zustande 266

Lissák, K. und **Kokas, F.,** Beiträge zur Symptomatologie des Histamin- und anaphylaktischen Shocks. Mit 4 Textabbildungen 603

Matthes, K., Untersuchungen über die Sauerstoffsättigung des menschlichen Arterienblutes. Mit 6 Textabbildungen 698

Müller, Reinhard, Eitel, Hermann und **Loeser, Arnold,** Der thyreotrope Wirkstoffgehalt der menschlichen Hypophyse. Mit 1 Textabbildung 427

Nolte, Hermann, Studien über die Harnstoffwirkung am Froschherzen. Mit 9 Textabbildungen 180

Nukada, S. und **Otsuki, S.,** Experimentelle Untersuchungen über die Einflüsse einer minimalen Menge von Heterobakterien auf das Fieber durch Colibazillen. Mit 8 Textabbildungen 164

Oelkers, H. A. und **Vincke, E.,** Untersuchungen über die Ausscheidung von Cocain 341

Petroff, I. R., Über die Rolle des Atemzentrums bei der Regelung des Blutkreislaufes. Mit 4 Textabbildungen 243

Pflesser, Gerhard, Die Bedeutung des Stickstoffmonoxyds bei der Vergiftung durch nitrose Gase. Mit 4 Textabbildungen 545

Riesser, Otto und **Nagel, Alfred,** Zur Methodik der Bestimmung der Blutgerinnungs-Geschwindigkeit. Mit 2 Textabbildungen 743

—, unter Mitarbeit von **Nagel, Alfred,** Über die gerinnungsfördernde Wirkung saurer Substanzen, insbesondere des Pektins. Mit 6 Textabbildungen 748

Rothschild, F., Staub, H. und **Mezey, K.,** Wirkung eines thyreotropen Hormonpräparates des Hypophysenvorderlappens auf die Diurese der weißen Maus und den Blutdruck der Katze. Antagonismus Vorderlappen—Hinterlappenhormone. Mit 2 Textabbildungen . . . 61

Rössler, Richard und **Unna, Klaus,** Zur Pharmakologie des neuen Mutterkornalkaloides Sensibamin. Mit 8 Textabbildungen 115

Ruska, H. und **Quast, A.,** Der Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes. II. Mitteilung: Abhängigkeit von Tiergewicht, Wachstum und Ernährungsform. Mit 3 Textabbildungen 217

Salzer, H. und **Fischer, R.,** Über die Toxizität von Pyramidon-Veronal-Gemischen. Mit 3 Textabbildungen 334

Schneider, G. †, Einfluß von Novalgin und kolloidalem Eisen auf die Ödembildung am isolierten Kaninchenohr 56

Simon, A. und **Zemplén, B.,** Über die Amino-Nitrogen-Fraktionen des Blutes bei Gesunden und Kranken 712

Sterin, J. E., Über die Wirkung von Resorcin und Hydrochinon auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches. Mit 4 Textabbildungen . . . 145

Švec, Franz, Über die Toxizität und die Resorption des Digilanid. Mit 1 Textabbildung 157

Seite

Tscherkess, A. I., Melnikowa, V. F. und **Dubaschinskaja, S. M.,** Experimentelle Beiträge zur Toxikologie der Nitro-Verbindungen der aromatischen Reihe. I. Toxikologie des Dinitrophenols (1-2-4). Mit 4 Textabbildungen 1

Urban, H., Über die Wirkung von Schlafmitteln am Menschen bei direkter Einbringung in den Liquor cerebrospinalis mittels Suboccipital-Stich 498

Wense, Theodor, Kolloidchemische Veränderungen als vermutliche Grundlage vegetativer Nervenvorgänge nach Untersuchungen an Paramecien. Mit 3 Textabbildungen 475

Went, S. und **Lissák, K.,** Histamin- und Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz. Mit 3 Textabbildungen . . 609

— — Parasympathicomimetische Wirkungen in den an Meerschweinchenherzen auslösbaren Shockerscheinungen. Mit 2 Textabbildungen . 616

Wetzel, R., Wollschitt H., Ruska, H. und **Oestreicher, Th.,** Über den Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel der weißen Ratte. I. Mitteilung: Normaltiere. Mit 1 Textabbildung 86

Wirth, Wolfgang, Experimentelle Studien zur Behandlung der Vergiftung durch Blausäure-Einatmung. Mit 1 Textabbildung 558

Wolf, Hans Julius und **Heinsen, Heinz-Adolf,** Tyramin und Nierendurchblutung 15

Wolff, Lotte, Die Chlorausscheidung des Hundes bei Zufuhr großer Wassermengen. Mit 2 Textabbildungen 200

Wollschitt, Hermann, Die Jodzahl als universelle biologische Konstante (gravimetrische Schnellmikrobestimmung der Jodzahl durch Bromdampfanlagerung). Mit 2 Textabbildungen. 260

Berichtigungen 254, 760

Aus dem Toxikologischen Laboratorium (Leiter: Prof. A. I. Tscherkess) des Ukrainischen Staatlichen Instituts für Arbeitspathologie und Arbeitshygiene, Charkow.

Experimentelle Beiträge zur Toxikologie der Nitro-Verbindungen der aromatischen Reihe.

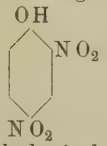
I. Toxikologie des Dinitrophenols (1-2-4).

Von

A. I. Tscherkess, V. F. Melnikowa und **S. M. Dubaschinskaja.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. IV. 1935.)

Von den aromatischen Nitroverbindungen gehört vom Standpunkt der Toxodynamik ein besonderer Platz der Gruppe der nitrierten Phenole, deren einzelne Vertreter sich voneinander durch die Anzahl und die Lage der Nitrogruppen im Phenolkern unterscheiden. Dinitro- und Trinitrophenole finden in der Industrie die weiteste Verbreitung und haben toxikologisch die größte Bedeutung. Von allen nitrierten Phenolen sind die Dinitrophenole die toxischsten; sie besitzen je nach der Lage der Nitrogruppen gewisse physikalische, chemische und toxikologische Eigenschaften. Darunter tritt das Dinitrophenol (1-2-4)  durch seine bedeutende Aktivität hervor und bietet für toxikologische Untersuchungen großes Interesse.

Zur Zeit, da unsere Untersuchungen begannen (1931), war die Literatur der Toxikologie des Dinitrophenols (DNP.) sehr arm und betraf hauptsächlich eine Reihe praktisch wichtiger Angaben über DNP. als industriellen Giftstoff. In den experimentellen Untersuchungen von Kölsch (1927), Lehmann und Schmidt-Kelle (1926) werden beispielsweise die für Tiere toxischen Dosen angegeben und es wird versucht, eine Reihe von Fragen der Toxikologie des DNP. zu unterscheiden, nämlich bezüglich des Bildes der Vergiftung, der Eintrittswege des Giftes, der Ausscheidung seiner Umwandlungsprodukte.

Im Jahre 1932—33 wurde eine Reihe experimenteller Untersuchungen französischer Autoren (Magne, Mayer, Plantefoll) und amerikanischer Forscher (Tainter, Cutting) veröffentlicht. Diese Untersuchungen ergaben ein reichhaltiges und interessantes Material aus dem Gebiete der Pharmakologie und Toxikologie des Dinitrophenols (Dosierung, Wirkungsmechanismus).

Die Aufgabe unserer experimentellen Untersuchungen bestand in einer Bestimmung der Toxizität des DNP. für verschiedene Tierarten und die Erkennung der relativen Bedeutung der verschiedenen Arten der Einverleibung dieses Giftes für die Intensität und den Charakter seiner toxischen Wirkung; auch sollten das klinische Bild der Intoxikation, die Abhängigkeit der verschiedenen Symptome voneinander und ihr pathogenetisches Wesen nachgewiesen werden; wir wollten auch die Möglichkeit einer cumulativen Wirkung des DNP., der Gewöhnung an denselben und die Rolle der die Empfindlichkeit des Organismus diesem Gifte gegenüber bestimmenden Faktoren kennen lernen.

Vorliegende Arbeit stellt mehrere Etappen in der Erforschung dieser Frage dar.

Methodisches.

Die Versuche wurden an Hunden, Katzen, Kaninchen, Ratten und Tauben angestellt. Das Gift wurde auf nachstehende Weise einverleibt: Peroral mit Futter gemischt oder in Gelatinekapseln, cutan, d. h. durch Auftragung der Trockensubstanz auf geschorene Hautbezirke (25 mg per 1 qcm) mit darauffolgender Anlegung eines Verbandes; subcutan — als Injektion von alkoholischen und wässerigen alkalischen Lösungen (2% ige alkoholische Lösungen und 2% ige Lösungen von DNP. in 2% iger $NaHCO_3$); Einatmung von DNP.-Staub in einer speziellen Staubkammer (von Joren und Arnoldi); die von uns angewendeten Dosen und Expositionszeiten schwankten je nach der Aufgabe, der der Versuch diente und in Abhängigkeit von der jeweiligen Art der Einverleibung des Giftstoffes, wie dies in den entsprechenden Abschnitten dargetan sein wird.

Die Beobachtungen wurden sowohl bei akuten als auch bei subakuten Formen der Vergiftung angestellt und zwar in den nächsten Stunden und Tagen nach der Gifteinwirkung. Es wurde der allgemeine Zustand der Tiere, ihr Betragen, Gewicht, Appetit, Temperatur) und auch Atmung, Puls, die biochemische Zusammensetzung ihres Blutes und ihr Gaswechsel untersucht. Eine Reihe von Beobachtungen zum Nachweis des Mechanismus der Hyperthermie erfolgte unter gleichzeitiger bzw. vorhergegangener Einführung von narkotischen und antipyrrhetischen Substanzen. Die Ausscheidung des Giftes wurde im Harn mittels der Reaktionen von Derien und Mayer verfolgt, wodurch man die Möglichkeit gewann, sowohl das DNP. als solches (Mayer) als auch die Produkte seiner Umwandlung im Organismus (Aminonitrophenol nach Derien) zu bestimmen.

Nach dem Tode wurden die Tiere obduziert und ihre inneren Organe und das Nervensystem in betreffenden Abteilungen des Instituts einer patho-morphologischen Untersuchung unterworfen.

Toxizität: das Dinitrophenol (1-2-4) ist ein kristallischer Stoff von gelber Färbung; es hat einen Schmelzpunkt bei 113—115° C, ist im Alkohol, Benzol, Aceton gut, leicht lösbar, in Wasser nur schwer zu lösen (letzteres eher bei Zusatz von Alkalien). Die Toxizität des DNP. für verschiedene Tierarten und die Abhängigkeit der Toxizität von der Art der Einverleibung des Giftes sind in Tabelle 1 dargestellt.

Der Übergang von Dosen, die Erscheinungen einer akuten Vergiftung hervorrufen, zu absolut tödlichen Dosen ist in der Kurve Nr. 1 für Versuche mit subcutaner Gifteinführung bei Hunden, Ratten und Tauben dargestellt.

Die Kurve zeigt, daß eine Dosis von 25—30 mg per 1 kg Gewicht für Hunde absolut tödlich ist (100% Mortalität); für Ratten ist eine Dosis von 45 mg und für Tauben von 15 mg absolut tödlich.

Tabelle 1. Toxizität des DNP. für verschiedene Tierarten.

Tierart	Dosis in mg bei subcutaner Einführung	Dosis in mg bei Einführung per os	Konzentration in mg/Liter Luft, Einatmung von Staub und Exposition
1. Hunde	30	40—50	0,3—0,4 × 30—60
2. Ratten	40—45		
3. Katzen	30	40—50	
4. Tauben	15		

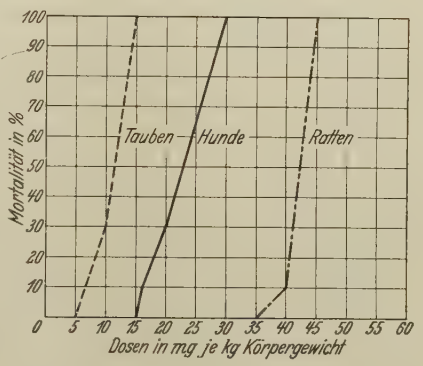


Abb. 1.

Interessant ist die jäh ansteigende Kurve der Zahl der tödlichen Ausgänge bei einer geringen Änderung der Dosis von 20 bis auf 25 mg usw. Bei Hunden geben Mengen DNP. von 3—5 mg per kg Gewicht keine Vergiftungserscheinungen, von einer Dosis von 10 mg per kg Gewicht an sieht man in mehr oder minder scharfer Form das ausgesprochene klinische Bild einer Intoxikation. Das DNP. ist seiner toxischen Potenz nach zu der Gruppe starkwirkender chemischer Stoffe gehörend. Seine Toxizität ist am bedeutendsten, wenn es eingeatmet oder subcutan eingeführt wird. Ihrer Sensibilität diesem Stoff gegenüber stehen unter den von uns untersuchten Tieren die Tauben an erster Stelle, dann folgen Katzen, Hunde und Ratten.

Toxizität des DNP. und Bild der Vergiftung mit demselben.

Das klinische Bild einer akuten Vergiftung entwickelt sich beim Hunde unter nachstehenden Erscheinungen: 5—15—30 Minuten nach Einführung des Giftes (je nach Art der Einverleibung desselben) wird die Atmung tiefer und frequenter, das Maul steht weit offen, die Zunge hängt heraus und davon rinnt der Speichel wie im Sommer bei starker Hitze. Das Tier trinkt gierig Wasser. Des weiteren steigern sich alle diese Symptome, die Erregung des Tieres wächst und gleichzeitig steigt seine Temperatur, die Herztätigkeit ist deutlich beschleunigt. In einigen Perioden erreicht der Puls 160—180 Schläge in 1 Minute (manchmal besteht Arrhythmie). Dann wird die Atmungstätigkeit gespannter (die Polypnoe steigt bis zu 200 Atemzügen in 1 Minute und sogar noch darüber) und es tritt Fieber ein, das etwa $1^1/_2$—3 Stunden nach der Vergiftung 42—45 erreicht. Zu dieser Zeit ändert

sich auch der Charakter der Atmung rasch: Zeitabschnitte mit beschleunigter Atmung wechseln mit solchen ab, da die Atmung sehr verlangsamt ist. Endlich kommt es nach einigen tiefen Atemzügen zum Atmungsstillstande (der meist in der Inspiration erfolgt); gleichzeitig oder fast simultan setzt auch die Herztätigkeit aus. Einige Minuten vor dem Stillstande der Atmung sieht man eine Muskelrigidität, die sogleich nach dem Tode in Leichenstarre übergeht. Falls der Tod nicht eintritt, so wird unter allmählicher Entfieberung Atmung und Herzaktion wieder hergestellt, nachdem die Periode der akuten Erscheinungen der Vergiftung, die 5—12 Stunden dauert, überstanden ist. Dazu sind 24—40 Stunden erforderlich. Im klinischen Bilde der Vergiftung stehen also Symptome wie Polypnoe und Hyperthermie im Vordergrunde. Ein tieferes Studium dieser Symptome vom Standpunkt ihrer dynamischen Wechselbeziehung und der Bedeutung für die Intoxikation ergab folgende Beobachtungen:

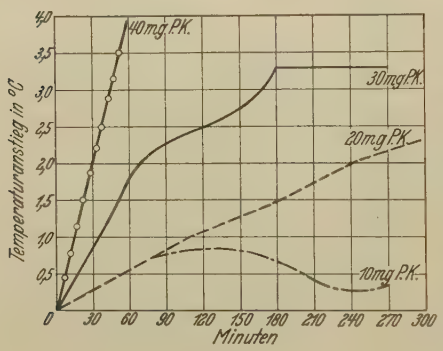


Abb. 2.

Die Hyperthermie ist ein konstantes Symptom der Vergiftung, wie immer der Giftstoff einverleibt worden sein mag; sie erreicht ihr Maximum im Augenblick des Todes. Die Temperatursteigerung erfolgt sehr rasch, besonders bei schweren Formen der Intoxikation. Beiliegende Kurve Nr. 2 zeigt die Dynamik der Temperaturänderungen bei Hunden nach subcutaner Einführung von 10—20—30—40 mg pro kg Körpergewicht.

Bei der Betrachtung dieser Kurve läßt sich ein bestimmter Zusammenhang zwischen Dosis und Intensität der Entwicklung der Hyperthermie feststellen. Gleichzeitig spiegelt der Verlauf der einzelnen Temperaturkurven weitgehend den allgemeinen Gang der Intoxikation und ihren Ausgang wieder. Es betrug die durchschnittliche maximale Temperatursteigerung bei einer Dosis von 10 mg/kg Gewicht — 0,9° und wurde gegen Ende der zweiten Stunde der Vergiftung beobachtet, wonach die Temperaturkurve wiederum abzusinken begann, um 4 Stunden nach Beginn der Vergiftung wieder die Norm zu erreichen. Bei einer Dosis von 20 mg pro 1 kg ging die Temperaturkurve derjenigen bei 10 mg parallel, was die ersten 90—120 Minuten lang dauerte, dann fing sie zu steigen an, wobei der Normalwert um 2—2,5° übertroffen wurde. Wie aus der Kurve Nr. 2 hervorgeht, entfallen 30% der Fälle von letalem Ausgang auf diese Dosis und der Tod erfolgt zur Zeit der maximalen Temperatur. Wird eine Dosis von 30 mg gewählt, so steigt die Temperatur von Anfang an steil an und erreicht eine Zunahme um 3,5° und noch mehr bereits 2,5—3 Stunden nach

Einführung des Giftes. In diesem Zeitraum (2,5—3 Stunden) erfolgen die meisten Todesfälle durch Vergiftung. In einer Reihe von Fällen war der tödliche Ausgang schon früher, und zwar im Verlauf der 60—70 Minuten eingetreten, oder er erfolgte im Gegenteil erst 4—6 Stunden später. Dasselbe ist auch in bezug auf die T^0 zu sagen: ihr Anstieg kann in einzelnen Fällen 5—6° betragen. Kurve Nr. 2 bringt die Durchschnittswerte einer jeden Gruppe von Versuchen zum Ausdruck. Die Hyperthermie ist also ein konstantes Symptom, das unter den üblichen Verhältnissen eine akute Vergiftung begleitet. Dabei nehmen in der Regel diejenigen Fälle von Vergiftung einen tödlichen Ausgang, in denen die T^0 41,5—42° erreicht (bei Hunden). Diese Art der toxischen Hyperthermie bietet ein bedeutendes Interesse vom Standpunkt der Bewertung ihrer Bedeutung für die Pathogenese der Intoxikation. Hieraus entstand eine Reihe von Aufgaben bezüglich der Erkennung des Mechanismus der Hyperthermie, des Wesens der thermoregulatorischen Störungen, auf denen sie begründet ist und ihrer Bedeutung als Faktore, von denen bei gewissen Graden der Vergiftung der tödliche Ausgang abhängt.

Den physiologischen Vorstellungen von dem Wärmeumsatz nach hätten wir allen Grund dazu, die Entstehung der Hyperthermie mit der unmittelbaren Einwirkung des DNP. auf die Zentren der Wärmeregulation zu erklären. Um die Rolle des Zentralnervensystems bei dieser Störung des Wärmeumsatzes experimentell nachzuweisen, wurde das pharmakologische Verfahren der Ausschaltung des ZNS. durch Narcotica gebraucht und sodann auf dem Hintergrunde der eingetretenen Narkose die Wirkung des DNP. geprüft. Als Narcotica gebrauchten wir Chloralhydrat als ein Mittel, das eine vorwiegend die Hirnrinde deprimierende Wirkung besitzt, und Luminal als Narcoticum des Hirnstammes.

Versuche mit Chloralhydrat.

Vorläufige Versuche mit peroraler Zufuhr von Chloralhydrat bei Hunden zeigten, daß eine Dosis von 0,2—0,25 g/kg tiefen Schlaf herbeiführen kann. Der Schlaf tritt nach 40—60 Minuten ein und dauert mehrere Stunden. Die Körpertemperatur sank im Stadium des tiefen Chloralhydrat-Schlafes um 0,5—1° C herab. Falls Chloralhydrat zuerst eingeführt wird und dann bei Eintritt von tiefem Schlaf DNP. (in der üblichen tödlichen Dosis) verabfolgt wird, so trat Erwachen ein und das Bild der Vergiftung entwickelte sich weiter in üblicher Weise, und nur im Anwachsen der hyperthermischen Kurve machte sich eine gewisse Verzögerung geltend. Wurde Chloralhydrat dagegen nach DNP. zur Zeit der sich entwickelnden Hyperthermie (1—$1^1/_2$ Stunden darauf) gegeben, so übte es keinen Einfluß auf das Bild der Intoxikation und die Dynamik der T^0 aus und der Tod trat bei einer T^0 von 42—43° nach $2^1/_2$—3 Stunden ein.

Tabelle 2. Vergiftung eines Hundes mit DNP. nach vorhergegangener Einführung von Chloralhydrat.

Zeit		T^0 per rectum	Atmung in 1 Min.	Allgemeiner Zustand
10h morgens		38,3	18	
10h 40′	Einführung von 0,25 g Chloralhydrat in 2% wässeriger Lösung			
11h 10′		37,7	16	Schlaf
11h 20′	Einführung von 30 mg/kg DNP. subcutan in 2% alkoholischer Lösung			
11h 30′			24	Erwachen. Dreht sich im Kreise
11h 50′		37,9	28	
12h 20′		38,6	180	Brechreiz
12h 30′		39,3	über 200	
1h		39,7	„	
1h 30′		40,3	„	
		40,4		Atmung sehr verlangsamt
2h		41,4		Tod

Versuche bei Kombination mit Luminal.

Einführung von 40—60 mg Luminal per os bewirkte bei Hunden nach Verlauf von 15—20 Minuten einen anhaltenden (5—6 Stunden), tiefen Schlaf ohne jegliche toxische Begleiterscheinungen. Eine vorhergehende Luminalzufuhr bewirkte eine etwas herabgesetzte T^0-Reaktion auf DNP. (siehe Tabelle 3). Wurde Luminal hingegen nach der DNP.-Injektion einverleibt, so übte es keinen Einfluß auf den Verlauf der T^0-Kurve aus. In beiden Fällen entsprach das Resultat der Vergiftung der jeweiligen DNP.-

Tabelle 3. Vergiftung eines Hundes mit Dinitrophenol nach vorheriger Einführung von Luminal.

Zeit		T^0 per rectum	Allgemeiner Zustand
11h morgens		38,2	
11h 40′	Einführung von 50 mg p. k. Luminal per os		
12h 10′		38,6	Schlaf
1h		37,4	
1h 01′	Einführung von 30 mg/kg DNP. subcutan		
1h 30′		38	
2h		39	
2h 30′		39,5	
3h 30′		39,5	Geringe Atembeschleunigung. Das Tier schläft nicht. Stark beschleunigte Atmung
4h		39,8	
5h		40,2	
6h 30′		40,2	
7h 50′		40,2	
8h 30′		41,1	
8h 40′		42,0	Tod

Dosis. Der Mechanismus dieses Einflusses darf auf zweierlei Art gewertet werden: wenn man annimmt, daß die hyperthermische Reaktion auf die Giftzufuhr mit der Beeinflussung der entsprechenden vegetativen Abschnitte des Zentralnervensystems durch dieses Gift zusammenhängt, dann müßte die Rolle des Luminals als eines die Erregbarkeit dieser Zentren herabsetzenden Stoffes anerkannt werden. Der geringe von dem Luminal ausgeübte Einfluß liefert jedoch keine direkten Hinweise auf den zentralen Ursprung der Hyperthermie. Man sollte aber glauben, daß eine gewisse Verzögerung in der Entwicklung der hyperthermischen Kurve bei einer die DNP.-Gabe begleitenden Luminalzufuhr als allgemein-narkotisierende Wirkung dieses Giftes auf den Organismus und, somit als eine gewisse Hemmung aller wesentlichsten Funktionen, darunter auch der wärmebildenden Funktion aufzufassen sei.

Die Annahme einer Verminderung der Wärmeabgabe bei DNP.-Vergiftung hatte wenig für sich, weil das klinische Bild der Intoxikation deutlich eine hohe Spannung aller wärmeabgebenden Apparate des Organismus (bei Hunden beschleunigte Atmung, heraushängende Zunge) andeutete. Um diese Frage jedoch endgültig zu entscheiden, stellten wir Versuche an, in denen wir die Reaktionen des Organismus auf DNP. bei einer (durch Natr. Salicyl. gesteigerten) Wärmeabgabe prüften. Die Versuche zeigten, daß die subcutane Injektion von 0,4 g Natr. Salicyl. die Intoxikation weder in bezug auf die Entwicklung der Hyperthermie, noch im Sinne einer Beeinflussung des Ausganges änderte.

Der Umstand, daß das Wesen der hyperthermischen Reaktion im allgemeinen und aller an den thermoregulatorischen Einwirkungen beteiligten Faktoren (vegetativ-endokrines System) noch nicht genügend bekannt ist, gestattet uns nicht die Rolle des Nervensystems im Mechanismus der Hyperthermie gänzlich auszuschließen, aber die mit Hilfe pharmakologischer und physiologischer Analyse erhobenen Befunde (Nervendurchtrennungen und andere Operationen am Nervensystem, die Dozent E. K. Ewserowa ausführte) sprechen gegen die Vermutung, daß bei der durch DNP.-Vergiftung bedingten Hyperthermie dem Zentralnervensystem die führende Rolle zukomme. Es muß somit angenommen werden, daß die durch steigende Wärmeproduktion bedingte Hyperthermie das Resultat einer direkten erregenden Wirkung darstellt, die das Gift auf die Wärmebildung in den Geweben ausübt. Auch die französischen Forscher (Magne, Mayer, Plantefoll, Guerbet) und die Amerikaner (Tainter und Cutting), die bei experimentellen Untersuchungen (mit Durchtrennung des Rückenmarks auf verschiedener Höhe, bei curarisierten Tieren, Entfernen der Leber, der Nebennieren, des Pankreas und anderer für die Wärmeregulierung wichtiger Organe) die Unabhängigkeit der Hyperthermie vom Nervensystem und von der wärmeproduzierenden Tätigkeit der inneren Organe erwiesen, gelangten zu den nämlichen Schlüssen bezüglich der direkten Einwirkung des DNP. auf die Gewebe.

Außer dem Nachweis des Mechanismus der toxischen Hyperthermie und ihrer Stellung in der Pathogenese der Vergiftung entstand auch noch die Frage nach der Rolle und der Bedeutung der Hyperthermie für den tödlichen Ausgang der Intoxikation. Diesem Zweck dienten Versuche, in welchen vermittelst Steigerung der Wärmeabgabe eine Senkung der gesteigerten Temperatur erzielt wurde oder ein Anstieg der T^0 bis auf lebensgefährliche Werte überhaupt verhindert wurde. In derartigen Versuchen wurden also Bedingungen für eine Steigerung der Tätigkeit einiger Apparate der physikalischen Wärmeregulation (Wärmeleitung der Hautoberfläche) geschaffen, ohne daß die Vorgänge beseitigt gewesen wären, welche die gesteigerte Wärmeproduktion bewirkt hatten. Dies wurde in der Weise erzielt, daß man das Tier auf die Dauer von 3—5 Minuten in ein kühles Bad (25—30° C) brachte. Wurde dies bei hohem Fieber und beschleunigter Atmung getan, so setzte bereits 2—3 Minuten nach der Versenkung des Tieres ins Wasser eine Senkung der T^0 ein, die 5—10 Minuten später die Norm erreichte. Auch die Atmung verlangsamte sich bis zu normalem Rhythmus. 10—15 Minuten, nachdem das Tier aus dem Wasser genommen war, stieg die Temperatur aufs neue an und es wurden wiederholte Bäder notwendig, um sie herabzusetzen. Trotz der Entfieberung trat dann aber doch der Tod des Tieres ein. Da die jähe Senkung der Temperatur für das Herzgefäßsystem nicht belanglos sein konnte, so führten wir eine zweite Versuchsreihe durch, wobei die Bäder bereits bei geringfügiger Temperatursteigerung (0,2—0,4° C) Anwendung fanden. In solchen Fällen gelang es, mit Hilfe von 2—3 Bädern mehrere Stunden lang einen beträchtlichen Temperaturanstieg beim Tiere zu verhindern. Der Ausgang der Vergiftung entsprach jedoch, unabhängig hiervon, stets der jeweilig einverleibten DNP.-Dosis.

Versuche mit gesteigerter Wärmeabgabe, die eine Temperatursenkung herbeiführen, haben somit erwiesen, daß der tödliche Ausgang von dem Grade der Hyperthermie unabhängig ist. Hieraus ergibt sich die Folgerung, daß die DNP.-Hyperthermie sicher eine der Äußerungen des pathologischen Vorgangs darstellt, der sich im Organismus abspielt und nicht immer als Todesursache anzusehen ist, da der Tod eine Folge der Intoxikation ist. Rein physiologische Voraussetzungen erlauben jedoch nicht, in der Hyperthermie ein für den tödlichen Ausgang belangloses Phänomen zu sehen, denn in einer Reihe von Fällen darf sie als einer der Faktoren angesehen werden, durch die der tödliche Ausgang begünstigt wird (übermäßige Erwärmung des ZNS., gesteigerte Beanspruchung des Herzgefäßsystems und andere), bzw. durch welche er beschleunigt wird.

Aus der Analyse der Intoxikation ist ersichtlich, daß die wesentlichste Erscheinung bei der DNP.-Einwirkung die Störung des Wärmeumsatzes im Sinne einer gesteigerten Wärmeproduktion ist, durch welche die für DNP. spezifische Hyperthermie bewirkt wird. Natürlich wäre dabei zu erwarten, daß verschiedene wärmeausscheidende Systeme des Organismus (die

Atmung, der Blutlauf und die Schweißabsonderung) sich an den regulatorischen Reaktionen beteiligen. Bekanntlich spielt beim Hunde die Atmung eine wichtige Rolle in der Wärmeabgabe, daher ist die bei den Hunden beobachtete Polypnoe als eine „thermische Polypnoe", d. h. als ein kompensatorischer Akt der Wärmeabgabe zu werten. Allein auch die Möglichkeit einer direkten erregenden Wirkung des DNP. dem Atemzentrum gegenüber ist nicht von der Hand zu weisen. Eine eingehende Analyse dieser Frage soll den Gegenstand weiterer Untersuchungen bilden.

Änderungen des Gasstoffwechsels.

Die für DNP.-Einwirkung charakteristische Steigerung der Wärmeproduktion im Organismus stellte uns natürlich vor die Frage über den Einfluß dieses Giftes auf den Gasstoffwechsel. Es wurde daher eine Reihe

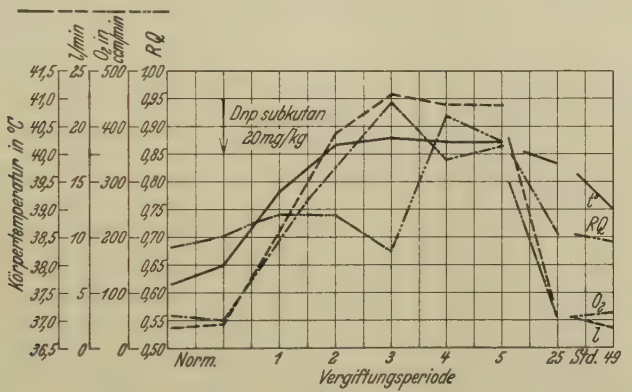


Abb. 3.

von Versuchen an Hunden durchgeführt, um nach der Methode von Douglas-Holdane den Gasstoffwechsel bei Hunden zu prüfen, welche einmaliger und wiederholten Vergiftungen mit geringen und großen Dosen DNP. ausgesetzt wurden. Eine eingehende Analyse und eine Schilderung dieses ganzen Materials enthält die II. Mitteilung (Dubaschinskaja). Im wesentlichen beweisen die erzielten Befunde den scharf ausgeprägten Einfluß des DNP. auf den Gasumsatz, der schon bei Anwendung geringer Dosen (3—5 mg) in einem gesteigerten Sauerstoffbedarf und erhöhter Kohlensäureausscheidung seinen Ausdruck findet. Besonders stark ist dies bei großen Dosen DNP. (10—30 mg) ausgeprägt, wenn der Sauerstoffbedarf die Norm um das 5—10fache übertrifft. Die beiliegende Kurve (Nr. 3) illustriert einen dieser Versuche.

Der Temperaturanstieg verläuft im wesentlichen den Änderungen des Gasumsatzes parallel; dies gestattet anzunehmen, daß die Hyperthermie in einer gesteigerten Gewebeverbrennung ihren Grund hat, und daß das DNP. ein spezifisches Gift darstellt, durch welches der Zellmetabolismus gesteigert wird.

Biochemische Blutveränderungen bei DNP.-Vergiftung.

Das klinische Bild einer akuten und subakuten DNP.-Intoxikation, besonders aber die Hyperthermie und der gesteigerte Gasumsatz, zeugen von beträchtlichen biochemischen Veränderungen, die im Organismus vor sich gehen. Von diesem Standpunkt aus schien es uns interessant, einige Seiten des intermediären Stoffwechsels einer tiefergreifenden Analyse zu unterziehen. Daher stellten wir Versuche an, in denen wir den Blutzuckerspiegel (nach Hagedorn-Jensen), den Gehalt an Milchsäure (nach der von Embden und Meyerhof modifizierten Ripper-Methode), sowohl als die Acetonkörper (nach Engfeld) und die Alkalireserve des Blutes (nach van Slyke) bei tödlichen und nicht tödlichen) DNP.-Vergiftungen zu bestimmen. Ein Protokoll der einschlägigen Versuche (siehe Tabelle 4) zeigt das Bild der dabei gewöhnlich eintretenden Veränderungen; wie aus der Tabelle hervorgeht, äußern sich diese Veränderungen bei akuter DNP.-Vergiftung in einer Erhöhung von Zucker, Milchsäure und Acetonkörper des Blutes und in einer Abnahme der Alkalireserven; diese Veränderungen erreichen zur Zeit des Todes ihr Maximum und bilden den Ausdruck einer Verschiebung des biochemischen Zustands des Blutes im Sinne einer Acidosis (nur wird Hyperglykämie von Hypoglykämie abgelöst).

Tabelle 4. Biochemische Veränderungen im Blute eines Hundes bei akuter DNP.-Vergiftung.

Zeit		Körpertemperatur in ° C	Zucker mg%	Milchsäure mg%	A—R vol%	Acetonkörper mg%
Norm	Vergiftung durch subcutane Einführung von DNP. (30 mg)	38,5	75,0	12,50	46,80	33,00
Nach der Vergiftung 48′		39,1	119,0	29.69	34,20	52,69
Nach der Vergiftung 63′		41,8	132,0	66,60	32,30	49,39
Nach der Vergiftung 108′		42,5	164,0	73,10	23,60	56,10

Eingehendere Untersuchungen des Blutzuckers an 5 Tieren gestatteten einige Gesetzmäßigkeiten im Verlauf der Hyperglykämie bei DNP.-Vergiftung nachzuweisen; der maximale Anstieg des Blutzuckerwertes erfolgt nämlich 60—150 Minuten nach Einführung des Giftes (+ 150 — 170% gegenüber der Norm). Dann beginnt unter zunehmendem Fieber eine Senkung der Blutzuckerkurve. In einer Reihe von Versuchen, in welchen der tödliche Ausgang 4—5 Stunden nach Einführung des Giftes erfolgte, erreichte die Hypoglykämie zur Zeit des Todes einen merkwürdig niedrigen Wert (bis 27 mg%). In den Versuchen hingegen, da sich der tödliche Ausgang rasch (binnen $1^1/_2$—3 Stunden) vollzog, entwickelte sich die Hyperglykämie während der ersten Stunde, wonach die Blutzuckerkurve wieder herunterging, ohne jedoch stets hypoglykämische Werte zu erreichen. Somit läßt sich stets in mehr oder minder bedeutendem Maße von der Mitte der Vergiftungsperiode an eine Diskrepanz in den Richtungen beobachten, welche die Kurven der Körpertemperatur und des Blutzuckers aufweisen (siehe Kurve Nr. 4).

Was die nichttödlichen Intoxikationen anbetrifft, so werden sie alle durch den Umstand gekennzeichnet, daß die maximale Hyperglykämie in den meisten Fällen 60–80 Minuten nach Einführung des Giftes erfolgt, und gegenüber der Norm eine Zunahme von 25 bis 56% darstellt. In diesen Versuchen erfolgt während der Periode der Hyperglykämie eine Senkung des Zuckerwerts. Alle von uns erzielten Befunde bezüglich der Änderungen des Blutzuckers und den parallel damit verlaufenden Temperaturschwankungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

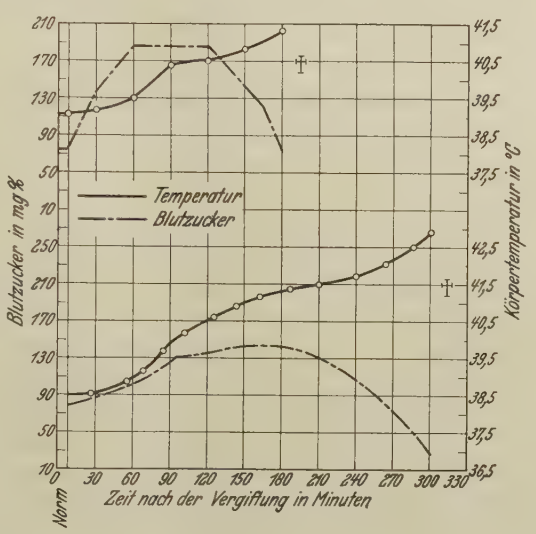


Abb. 4.

Aus der Kurve Nr. 4 und der Tabelle 5 erkennt man, daß der Temperaturanstieg hinter dem Anstieg der Blutzuckerkurve zurückbleibt. Auch die darauffolgende Temperaturabnahme (bei nicht letalen Vergiftungen) geht langsamer vor sich.

Tabelle 5. Änderungen der Temperatur und des Blutzuckers bei DNP.-Vergiftung eines Hundes.

Nr. des Tieres	Dosis in mg	Temperatur		Hyperglykämie		Hypoglykämie		Ausgang der Vergiftung
		Zeit des Temperatur-Maximums	Temper.-Anstieg gegenüber der Norm in °C	Zeit der maximalen Hyperglykämie	Anstieg des Zuckers gegen die Norm in mg	Zeit des Beginns der Hypoglykämie	Grad der Hypoglykämie in % gegen die Norm	
26	40	1h 17′	5,6	1h 7′	163	1h 17′		Tod nach: 1h 18′
27	40	1 24	2,3	1 14	177	1 24		1 25
24	30	3 15	2,7	1 15	172	3 15	Nah zur Norm	3 16
22	30	1 11	6,5	1 6	128	1 10	Beginn der Abnahme	1 11
25	30	5 44	3,9	2 30	121	5 43	51	5 44
29	30	5 10	4,2	2 30	81	5 5	57	5 10
23	20	5 30	3,2	1 30	50	5 30	46	5 35
24	20	5	3,2	30	32	5	65	5 20
23	20	2	1,1	60	28	5		
30	10	1	1,3	1 30	38	4 30	Nah zur Norm	Am Leben geblieben
31	10	2	0,9	1 05	38	5		
32	10	1	0,9	1	23	7	27	

Diese Versuche hinterlassen den Eindruck, daß die Zuckermobilisation der gesteigerten Wärmeproduktion dienlich ist und daß es in einer bestimmten Entwicklungsperiode des akuten Intoxikationsprozesses zu einer Erschöpfung der Kohlenhydratdepots des Organismus kommt. Einen Beweis für diese Vermutung bilden die Befunde der anderen Forscher (Magne, Mayer, Plantefoll), von denen der Nachweis erbracht wurde, daß bei der Intoxikation die Glykogenvorräte der Leber und Muskeln erschöpft werden.

Die Untersuchungen des intermediären Stoffwechsels zeigen somit, daß bei der akuten schweren DNP.-Vergiftung im Blutzucker beträchtliche Veränderungen vonstatten gehen; anfangs erfolgt eine Hyper-, dann eine Hypoglykämie, eine Steigerung der Milchsäure und der Acetonkörper und eine Verringerung der Alkalireserven des Blutes. Die Ansammlung ungenügend oxydierter Produkte (Milchsäure und Acetonkörper) und die nachgewiesene Senkung der Alkalireserven dürfen als Anzeiger einer quantitativen, im Sinne einer Acidosis erfolgenden Verschiebung gelten.

Auf Grund des von uns erzielten experimentellen Materials lassen sich einige verallgemeinerte Schlüsse betreffs des Wirkungsmechanismus des DNP. ziehen, und auch in bezug auf das Wesen und die Dynamik der pathologischen Veränderungen, die im Organismus bei Einführung dieses Giftes auftreten.

Das Wesen der DNP.-Intoxikation ist als ein Vorgang stark gespannter Zellverbrennung angesehen worden, den besagter Giftstoff in allen energetischen Depots des Organismus verursacht. Polypnoe, Herzklopfen, Hyperthermie sind nur die Ausdrucksweise dieser gesteigerten Oxydation. Die Steigerung der oxydativen Vorgänge bildet ein Resultat der direkten den Zellmetabolismus betreffenden Giftwirkung. Dadurch werden dem Organismus Forderungen einer erhöhten Sauerstoffzufuhr und einer erhöhten CO_2-Ausfuhr erwachsen, was durch bedeutende Anspannung der Herz- und Atmungstätigkeit verwirklicht wird. Infolge Steigerung der oxydativen Vorgänge wird auch die Wärmeproduktion im Organismus größer, was in einem bestimmten Stadium der Intoxikation trotz der kompensatorisch (bei Hunden durch Polypnoe, bei Menschen durch Schweißabsonderung) erzielten Wärmeabgabe die Hyperthermie herbeiführt. Die Hyperthermie bildet das wichtigste und am deutlichsten ausgeprägte klinische Symptom der Intoxikation und bedeutet, daß der Intoxikationsprozeß einen gewissen Grad erreicht hat. Der Anstieg der Temperaturkurve ist von der Dosis des einverleibten Giftes und seiner Konzentration im Blute abhängig, wie es aus unseren Versuchen hervorgeht. Der Eintritt der toxischen Reaktion auf DNP. ist davon abhängig, auf welchem Wege das Gift in den Organismus gelangte. Zuerst melden sich Vergiftungssymptome, falls das Gift durch die Atmungswege oder subcutan einverleibt wird, etwas später bei peroraler Zufuhr; weit langsamer und schwächer entwickelt sich der Vorgang der Intoxikation bei Appli-

kation des Giftstoffs auf die Haut. Die Frühsymptome der Vergiftung (beschleunigte Atmung) werden bei nichttödlichen Giftdosen schon in den ersten 10—15 Minuten nach der Einführung bemerkbar. Der Intoxikationsvorgang erreicht in den nächsten 1—2 Stunden sein Maximum, der Tod erfolgt meistens nach 3—5 Stunden unter stark ausgeprägter Hyperthermie und akutem Verfall der Atem- und Herztätigkeit.

Die durch DNP. bedingte Steigerung der oxydativen Prozesse in den Geweben beeinflußt den Zustand der biochemischen Funktionen. Als Ausdruck dafür dient die Mobilisierung von Zucker aus den Kohlenhydratdepots des Organismus. In Fällen von schwerer Vergiftung geht die charakteristische Hyperglykämie oft in Hypoglykämie über.

Die bei der Vergiftung erfolgende Erregung der oxydativen Prozesse in den Zellen ruft einen so hohen CO_2-Bedarf hervor, daß trotz des bedeutend erhöhten Sauerstoffverbrauchs (Steigerung des Gasumsatzes) gegenüber der Norm dennoch zu wenig Sauerstoff für die Zelloxydation vorhanden ist, wodurch es zur Hypoxämie kommt. Hieraus resultiert bei schweren Formen der Vergiftung eine Ansammlung der ungenügend oxydierten Produkte (Acetonkörper, Milchsäure) und eine Abnahme der Alkalireserven des Blutes, so daß sich eine Acidose (in der komatösen Periode) entwickelt.

Vom Standpunkt der pathologisch-klinischen Bewertung unserer Befunde ist es wichtig zu betonen, daß die Pathogenese der durch DNP. verursachten akuten Vergiftung in einer Erregung der oxydativen Prozesse in den Geweben begründet ist. Der gesteigerte Gasumsatz bildet eines der frühesten Symptome. Die Hyperthermie kann von diagnostischer und prognostischer Bedeutung sein, als sichtbarer Ausdruck im Organismus vor sich gehender Prozesse und als Anzeiger des Intoxikationsgrades.

In Anbetracht der spezifischen elektiven Wirkung des DNP. auf die oxydativen Vorgänge und seine das Atemzentrum anregende Wirkung muß schließlich auf die Möglichkeit hingewiesen werden, die pharmakodynamischen Eigenschaften dieses Stoffes zu therapeutischen Zwecken auszunutzen, und zwar bei denjenigen Zuständen des Organismus, in welchem der Metabolismus darniederliegt (wie bei Fettsucht) und auch in Fällen von Depression des Atemzentrums. Diesen Fragen sollen unsere künftigen Untersuchungen gewidmet sein.

Zusammenfassung.

1. Bei Tieren äußert sich die toxische Wirkung des Dinitrophenols bei Einführung des Giftes durch die Haut, den Magen-Darmtrakt, die Atmungsorgane und bei subcutaner Zufuhr (Versuche an Hunden, Katzen, Kaninchen, Tauben). Die tödliche Dosis schwankt je nach der Art der Zufuhr und der Tierart zwischen 20 und 50 mg/kg Körpergewicht.

2. Bei Vergiftung von Tieren mit tödlichen oder den Letaldosen nahestehenden Dosen von Dinitrophenol sieht man das Bild einer akuten

Intoxikation, das sich in allgemeiner Unruhe, beschleunigter Atmung, Fieber (bis 42—45°) und manchmal in Erbrechen kundtut.

In der Regel erfolgt der tödliche Ausgang auf der Höhe des Temperaturanstiegs. Der Entwicklung der Hyperthermie geht eine Polypnoe voraus.

3. Der Tod erfolgt unter Erscheinungen eines beinahe gleichzeitigen Stillstands der Herz- und Atmungstätigkeit. Sofort nach dem Tode entwickelt sich bedeutende Totenstarre.

4. Eine vorhergehende Hemmung des Zentralnervensystems durch Narcotica und Einwirkung von Antipyrrhetica (Chloral-Hydrat, Luminal, Salicylate) übt keinen Einfluß auf die Entwicklung der Intoxikation aus und wirkt speziell nicht auf den Verlauf der hyperthermischen Kurve, was für eine Einwirkung des DNP. auf die peripherischen Apparate der Wärmeproduktion spricht.

5. Eine akute Vergiftung führt zu bedeutenden Verschiebungen im biochemischen Zustand des Organismus und wird durch Hyperglykämie, gesteigerten Gehalt des Blutes an Milchsäure und Acetonkörpern und durch Abnahme der Alkalireserven des Blutes gekennzeichnet.

6. Unter Einfluß des Dinitrophenols erfolgt eine beträchtliche Steigerung des Gasstoffwechsels (erhöhter Sauerstoffkonsum und erhöhte CO_2-Ausscheidung).

7. DNP. wirkt auf den Organismus ein, indem es einen direkten Einfluß auf Apparate der Oxydation in den Geweben ausübt und dadurch eine bedeutende Steigerung der oxydativen Prozesse in denselben bewirkt.

8. Die angepaßte Herz- und Atmungstätigkeit, welche in Beantwortung einer solchen Steigerung der oxydativen Vorgänge eintritt, kann jedoch eine normale Versorgung des Organismus mit Sauerstoff nicht gewährleisten, und auf der Höhe einer akuten Intoxikation sieht man im Blute eine Ansammlung unvollständig oxydierter Produkte des intermediären Umsatzes, wobei es zur Acidose kommt.

9. Das erzielte Material ebnet die Wege zu einem Verständnis der Pathogenese der DNP.-Vergiftung und wirft eine Reihe von Fragen auf betreffs der Ausnutzung dieses Stoffes für therapeutische Zwecke.

Literatur.

Flury u. Zernik: Schädliche Gase. — Koelsch: Zentralbl. f. Gewebehygiene u. Unfallverh. 1927, Heft 4, S. 261. — Lehmann u. Schmidt-Kehl: Arch. f. Hygiene **96**, 363 (1926). — Magne, H., A. Mayer, L. Plantefol: Ann. d. Physiol. 1932. — Tainter, M. L., A. B. Stakton, W. C. Cutting: J. Amer. Med. As. **5**, 101 (1933), 15. Juli. — Tainter, M. L., W. C. Cutting: J. of Pharm. and exp. Therapy **48**, Nr. 4 (1933).

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. H. Straub) und aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. D. Ackermann.)

Tyramin und Nierendurchblutung.

Von

Hans Julius Wolf und **Heinz-Adolf Heinsen.**

(Eingegangen am 6. VI. 1935.)

Die Frage des nephrogenen (renalen) Hochdruckes ist akut geworden, seitdem Volhard (1) nach klinischen und ätiologischen Gesichtspunkten die besondere Form des blassen Hochdruckes von anderen Hochdruckformen abgegrenzt hat. Volhard nimmt an, daß es sich beim blassen Hochdruck um einen aktiven chemischen Mechanismus handelt, der mit der Niere selbst oder mit ihrer geschädigten Funktion in engem ursächlichem Zusammenhang steht. Heinsen und H. J. Wolf (2) konnten im Blut von Patienten, die an typischem blassen Hochdruck litten (chron. Glomerulonephritis, maligne Sklerose) Tyramin nachweisen (ein biogenes Amin: p-oxy-phenyl-äthyl-amin). Im Normalblut ließ sich Tyramin nicht nachweisen, ebensowenig bei anderen Hochdruckformen. Damit ist es gelungen, einen chemisch einwandfrei definierten Stoff von bekannter pressorischer Wirkung im Blute einer ganz bestimmten, eng umgrenzbaren Gruppe von Hochdruckkranken festzustellen, eben der Gruppe des blassen Hochdruckes; das Gemeinsame bei dieser Gruppe sind, nach Volhard, Gefäßspasmen und Zirkulationsstörungen in den Nieren.

Auf den engen Zusammenhang zwischen Störungen in der Nierendurchblutung und Blutdrucksteigerung weisen die Versuchsergebnisse von Hartwich (3) und von Friedmann und Wachsmuth (4) hin: die Unterbindung des Hauptstammes einer Nierenarterie auf der einen Seite (oder die Unterbindung mehrerer großer Äste beiderseits) führt nach 2—5 Tagen zu einer deutlichen Blutdrucksteigerung, die 1—3 Wochen anhält. Dabei lassen sich keinerlei Zeichen einer Niereninsuffizienz nachweisen. Reduktion des funktionstüchtigen Nierengewebes durch Exzision oder durch Abklemmung bis auf $^1/_3$ des Gesamtparenchyms führte nicht zur Blutdrucksteigerung (Hartwich, Friedmann und Wachsmuth), im Gegensatz zu den früher von Heineke und Pässler (5), sowie von Mark (6) mitgeteilten Befunden über Blutdrucksteigerung nach Nierenresektionen. Bei gleichzeitiger Unterbindung von Nierenarterie und -vene bleibt die Blutdrucksteigerung aus. Die Annahme liegt sehr nahe, daß in der von ihrer arteriellen Versorgung abgeschnittenen Niere blutdrucksteigernde Stoffe gebildet werden, die in den Kreislauf gelangen und pressorisch wirken. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß Hartwich sowohl aus dem Blut der Versuchstiere, wie aus den unterbundenen Nieren selbst Extrakte mit blutdrucksteigernder Wirkung herstellen konnte. Wenn Friedmann und Wachsmuth auch nach völliger Herausnahme der unterbundenen Niere die Blutdrucksteigerung noch eine Zeitlang fortdauern sahen, so spricht das bei der gewählten Versuchsanordnung nicht unbedingt gegen die Annahme einer renalen Hypertonie auf Grund der arteriellen Blutabsperrung: die genannten Autoren haben bei ihren beiden mitgeteilten Fällen die übriggebliebene Niere das eine Mal ausgiebig rese-

ziert, das andere Mal durch vorherige partielle Arterienunterbindung in ihrer Blutversorgung geschädigt.

Von einer anderen Fragestellung aus konnte Paunz (7) den Einfluß des Tyramins auf die Nierendurchblutung nachweisen: er fand, daß eine langdauernde subcutane Zufuhr von Tyramin bei Ratten und Hunden Veränderungen an den Nierengefäßen hervorruft, wie wir sie bei der menschlichen Nephrosklerose zu sehen gewöhnt sind.

Bei diesem Stand der Fragen war der Anlaß gegeben, den Zusammenhang zwischen Nierendurchblutung, Auftreten von Tyramin im Blut und Blutdrucksteigerung im Tierversuch zu klären.

Methodik.

Die Tierversuche wurden durchweg an Hunden vorgenommen, und zwar in einer Morphin-Pernokton-Narkose. Wir legten von einem Rückenschnitt her die Niere (meist die rechte) extraperitoneal frei. Dabei ist der Gefäßstiel, besonders die Nierenarterie selbst, sehr gut zugänglich. Die Nierenarterie wurde mit doppelten Ligaturen nach Freipräparieren fest unterbunden. Auf akzessorische Arterien muß geachtet werden, ebenso auf tiefen Abgang der Seitenäste. 5—7 Tage nach der Arterienunterbindung wurden die Tiere durch Entbluten getötet. Nach diesem Zeitraum war auf Grund der Angaben in der Literatur im Falle des Gelingens am sichersten mit einer Blutdrucksteigerung zu rechnen. Nach der Tötung des Versuchstieres überzeugten wir uns jedesmal von der Vollständigkeit der arteriellen Blutabsperrung; die Zuverlässigkeit der Ligatur wurde mit Durchströmungsversuchen unter großem Überdruck geprüft.

Vor der Nierenoperation wurde an den tiefnarkotisierten Tieren stets zuerst der Blutdruck gemessen und zwar auf blutigem Wege mit Hilfe der Arterienpunktion [H. J. Wolf und B. v. Bonsdorff (8)] an der durch Schnitt freigelegten Arteria femoralis. Die Punktionsnadel wurde mit einem gewöhnlichen Hg-Manometer verbunden (mit Wassertransmission). Wir wählten die Art. femoralis wegen ihrer sehr leichten Zugänglichkeit. Unmittelbar vor der Tötung des Tieres wurde der Blutdruck unter genauester Einhaltung der Lage- und Narkosebedingungen wieder gemessen. Wir verzichteten auf Nachkontrollen im Intervall, um die Versuchstiere durch die dabei notwendigen Vollnarkosen nicht zu sehr zu schädigen. Bei Einhaltung einer wirklich tiefen Vollnarkose, die mit Morphin und Pernokton sicher zu erzielen ist, liefert die Blutdruckmessung in der beschriebenen Weise zweifellos brauchbare Vergleichswerte, allerdings dürfen nur größere Ausschläge verwertet werden. Nach Beendigung der Blutdruckmessung (und der anschließenden Blutentnahmen) wird die Arterie mit einem sterilen Tupfer komprimiert. Die Blutung steht nach 2—3 Minuten Kompression vollkommen sicher.

Wir benutzten die Arterienpunktion in den meisten Fällen auch zur Blutentnahme für die chemischen Blutanalysen vor und nach der Nierenunterbindung. Wir bestimmten den Gehalt des Serums an Rest-N (Mikromethode nach Bang), an Kochsalz (nach Rusznyak) und stellten außerdem im Serum die Indikan- und die Xanthoproteinprobe nach Becher an.

Der Tyraminnachweis erfolgte mit der von Heinsen ausgearbeiteten Methode, die schon früher ausführlich beschrieben wurde (2). Wegen der zum Tyraminnachweis erforderlichen großen Blutmenge (mindestens 300 ccm) mußten wir bei unseren kurzfristigen Versuchen auf eine Tyraminbestimmung vor der Arterienunterbindung verzichten. Wir bestimmten das Tyramin in der durch das Entbluten gewonnenen Menge von Arterienblut. Wir konnten im übrigen bei normalen Kontrolltieren niemals Tyramin im Blut nachweisen (siehe später). Die Ernährung der Tiere war im allgemeinen gemischt: Milch, Eier, Fleisch, Brot vor und nach der Operation. Auf Ausnahmen wird später hingewiesen.

Tabelle 1.

Prot. Nr. Gewicht	Blutdruck in mm Hg vorher	Blutdruck in mm Hg nachher	Steigerung	Blutmenge in ccm	Tyramin	Rest-N vorher	Rest-N nachher	NaCl vorher	NaCl nachher	Xanthoprotein vorher	Xanthoprotein nachher	Indikan vorher	Indikan nachher	Unterbindungsdauer in Tagen	Bemerkungen
1. Nr. 8, 17 kg	Normalhund			750	θ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2. „ 5, 12,5 „	104	130	+ 26	500	+++	44	46	610	615	—	—	θ	θ	5	
3. „ 2, 22,6 „	110	150	+ 40	800	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	5	
4. „ 14, 20 „	116	135	+ 19	800	+++	41	48	599	577	10	10	θ	θ	5	
5. „ 15, 14 „	134	150	+ 16	500	++	37	44	611	602	10	10	θ	θ	5	
6. „ 16, 20 „	109	133	+ 24	800	+++	31	39	606	585	10	10	θ	θ	7	Eiweißfrei ernährt
7. „ 19, 18 „	108	152	+ 44	800	+++	20	21	614	607	9	10	θ	θ	6	„ „
8. „ 21, 22 „	106	132	+ 26	500	++	24	25	618	609	10	10	θ	θ	5	„ „
9. „ 1, 23 „	90	90	θ	400	θ	—	—	—	—	—	—	—	—	5	Nur kleiner Seitenast unterbunden
10. „ 6, 18 „	96	105	+ 9	900	θ	35	40	609	585	10	10	θ	θ	7	Arter. unvollkommen unterbunden. Akzessorische Arter.!
11. „ 4, 17 „	92	100	+ 8	750	θ	31	87	602	620	10	10	θ	θ	1	Wegen Bronchopneumonie frühzeitig getötet
12. „ 12, 26 „	90	101	+ 11	750	(+)	29	35	620	585	—	—	θ	θ	5	Perinephritischer Abszeß
13. „ 3, 26 „	135	140	+ 5	800	θ	—	—	—	—	—	—	—	—	14	Völlige Vereiterung der Niere
14. „ 10, 19 „	91	86	— 5	500	θ	32	122	615	591	10	10	θ	θ	5	Völlige Vereiterung der Niere
15. „ 17, 19,5 „	140	143	+ 3	500	θ	26	30	630	628	10	10	θ	θ	5	Arterie und Niere abgebunden

Ergebnisse.

Wir haben bei insgesamt 14 Hunden die einseitige Unterbindung einer Nierenarterie durchgeführt. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle niedergelegt. Bei dem normalen Kontrollhund konnten wir in 750 ccm Blut kein Tyramin nachweisen. Die folgenden 7 Versuchstiere, Nr. 2—8, zeigen als Folge der vollkommenen Arterienunterbindung nach 5—7 Tagen durchweg eine kräftige Steigerung des maximalen Blutdruckes mit einem deutlich positiven Tyraminnachweis im Blute. Die Blutdrucksteigerung beträgt im Höchstfall 44 mm Hg. Der niedrigste Steigerungswert ist 16 mm Hg, bei Nr. 5. Im Durchschnitt steigt der Maximaldruck um etwa 25 mm Hg an. Die Veränderungen des Rest-N und des Kochsalzgehaltes im Serum sind bei diesen Hunden nach der Arterienunterbindung nur geringfügig; sie halten sich in der Grenze des Normalen. Der Xanthoproteinwert übersteigt in keinem Fall 10, eine positive Indikanprobe tritt nirgends auf. Bei Nr. 9 und 10 war kein Tyramin im strömenden Blut nachzuweisen. Die Blutdrucksteigerung fehlt bei Nr. 9 völlig, bei Nr. 10 beträgt sie nur 9 mm Hg. Bei beiden Versuchstieren war die Abdrosselung der arteriellen Blutzufuhr nicht vollständig. Bei Nr. 9 war überhaupt nur ein kleiner Seitenast unterbunden, bei Nr. 10 hatten wir bei der Operation eine akzessorische Nierenarterie übersehen. Auch bei Nr. 11 ist die Blutdrucksteigerung nur gering: 8 mm Hg, bei Fehlen des Tyramins im Blut. Wir hatten diesen Hund schon 24 Stunden nach der Operation getötet, da sich eine schwere Bronchopneumonie eingestellt hatte und Gefahr bestand, daß das Tier spontan verstarb. Bei diesem Versuchstier war der Reststickstoff im Serum, wohl als Folge der fieberhaften Krankheit, deutlich erhöht. Bei den folgenden 3 Hunden Nr. 12—14, kam es zu einer mehr oder weniger ausgebildeten Abszeßbildung im Nierenlager. Bei Nr. 12 war die Niere selbst durch den Abszeß nicht in Mitleidenschaft gezogen. Die Blutdrucksteigerung betrug jedoch nur 11 mm Quecksilber, der Tyraminnachweis war nur schwach positiv. Bei Nr. 13 und 14 war die abgebundene Niere durch den Abszeß völlig zerstört. Bei beiden Versuchstieren fehlt das Tyramin im Blut, Nr. 13 zeigt eine Blutdrucksteigerung von 5 mm Hg, Nr. 14 eine Senkung um 5 mm Hg. Bemerkenswerterweise zeigt Nr. 14 einen mächtigen Anstieg des Rest-N bis auf 122 mg%. Bei Nr. 15 schließlich fällt gleichfalls der Tyraminnachweis im Blut negativ aus bei praktisch unverändertem Blutdruck. Wir hatten bei diesem Versuchstier Arterie und Vene gleichzeitig abgebunden.

Die Versuche geben also folgendes Bild:

Die völlige Absperrung der arteriellen Hauptversorgung bei einer Niere führt (unter normalem Wundverlauf) zum Auftreten von Tyramin im Blute und zur deutlich ausgeprägten Steigerung des maximalen Blutdruckes. Beide Erscheinungen sind eng miteinander verbunden. Ihr Auftreten benötigt eine gewisse Zeit: sie waren 5—7 Tage nach der Abdrosselung

deutlich nachzuweisen. Sie fehlten (bis auf eine ganz leichte Drucksteigerung) bei einer Nachkontrolle 24 Stunden nach erfolgter Unterbindung (allerdings bei einem Versuchstier, das eine schwere Bronchopneumonie hatte). Blutdrucksteigerung und positiver Tyraminnachweis im Blute waren bei Abszeßbildung im Nierenlager nur schwach vorhanden, bei völliger Abszedierung der unterbundenen Nieren fehlten sie ganz. Sie fehlten weiterhin bei unvollkommener Unterbindung der arteriellen Blutzufuhr zu der Niere und sie fehlten schließlich bei gleichzeitiger Unterbindung von Nierenarterie und Nierenvene. Der positive Nachweis von Tyramin im Blut und die Blutdrucksteigerung haben nichts zu tun mit greifbarer Niereninsuffizienz: die Versuchstiere mit positivem Befund zeigten keine pathologische Veränderung im Rest-N und im Kochsalzgehalt des Serums. Die Xanthoproteinwerte blieben normal, eine positive Indikanprobe trat nirgends auf. Nur bei dem einen Hund mit Abszeßbildung (Nr. 14) und bei dem Hund, der wegen Bronchopneumonie schon 24 Stunden nach der Unterbindung untersucht werden mußte, trat eine deutliche Steigerung des Rest-N im Serum auf. Bei beiden fehlt das Tyramin im Blut, und auch die Blutdrucksteigerung fehlt oder ist nur in geringem Ausmaß nachzuweisen.

Unsere Versuchsergebnisse führen zu dem Schluß, daß die deutliche Blutdrucksteigerung nach einseitiger Unterbindung der Nierenarterie in ursächlichem Zusammenhang steht mit dem Auftreten von Tyramin im Blut. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Tyramins ist bekannt [Burn (16), Abelin (17)]. Dabei darf nicht vergessen werden, daß es sehr schwierig ist, die minimalen Mengen des im Blute kreisenden Tyramins zu erfassen. Wir können nicht mit Sicherheit sagen, daß das Tyramin im Normalblut überhaupt nicht vorhanden ist. Wir können nur feststellen, daß es mit der von Heinsen ausgearbeiteten hochempfindlichen Methode im Normalblut auch bei Verwendung großer Blutmengen nicht nachgewiesen werden kann. Wenn wir im Folgenden von einem Auftreten des Tyramins im Blute unter pathologischen Bedingungen sprechen, so soll damit die Möglichkeit einer bloßen Vermehrung eines an sich schon vorhandenen, aber mit unserer Methodik nicht mehr erfaßbaren Tyramingehalts des Blutes nicht ausgeschlossen werden. (Sie ist nicht sehr wahrscheinlich.)

Es erhebt sich nun die Frage nach der Entstehung des Tyramins. Die Feststellung Bechers (9) über die Resorption von Phenolen aus dem Darm bei Urämie hatten uns zunächst an eine enterogene Herkunft des Tyramins denken lassen. Schon die klinischen Befunde [Heinsen und H. J. Wolf (2)] sprachen jedoch scharf gegen eine derartige Annahme: die Patienten mit positivem Tyraminnachweis im Blute ließen durchweg Symptome einer greifbaren Niereninsuffizienz mit Retention harnfähiger Substanzen vermissen, während umgekehrt bei einem Patienten mit ausgesprochener Retentionsurämie (Folge von Prostatahypertrophie), die Tyraminreaktion im Blute negativ ausfiel. Unsere Tierversuche lassen gleichfalls bei allen

Fällen von ausgeprochener Blutdrucksteigerung mit positivem Tyraminnachweis alle Anzeichen von Niereninsuffizienz vermissen. Um nun mit aller Sicherheit die Resorption von Eiweiß-Fäulnisprodukten aus dem Darm zu verhindern, setzten wir einige Hunde (Nr. 6—8) auf eiweißfreie Kost: sie erhielten schon 8 Tage lang vor der Operation, und ebenso nachher bis zur Tötung eine Kost, die lediglich aus Traubenzucker, Kokosfett und Wasser bestand, mit starkem Zusatz von Tierkohle und Adsorgan. Damit war die Zufuhr von Eiweiß völlig vermieden, vor allem auch die Zufuhr von Tyrosin, der Muttersubstanz des Tyramins (Abelin). Die Hunde zeigten trotzdem nach der einseitigen Nierenarterienunterbindung die gleiche stark positive Tyraminreaktion im Blut wie die anderen, relativ eiweißreich ernährten Versuchstiere. Damit konnte für unsere kurzdauernde Versuchsanordnung die Möglichkeit einer Tyraminresorption aus dem Darme mit weitgehender Sicherheit ausgeschlossen werden. Es soll nicht bestritten werden, daß in Finalstadien der Nephrosklerose und der Glomerulonephritis auch eine Tyraminresorption aus dem Darm vorkommen kann; für unsere akuten Versuche kommt sie nicht in Frage. Das Tyramin kann also nur aus der abgebundenen Niere selbst stammen. Bei gleichzeitiger Unterbindung der Vene bleibt der Tyraminnachweis negativ; die Blutdrucksteigerung fehlt (siehe Hartwich); das Gleiche gilt für die völlige Zerstörung der Niere durch Abzeßbildung. Das Auftreten von Tyramin im strömenden Blut und (damit) die Blutdrucksteigerung sind also an die Voraussetzung eines freien venösen Abflusses aus dem abgedrosselten Organ gebunden. Das erfordert die Annahme eines Blutstromes. Es ist aber zunächst nicht recht ersichtlich, wie es in dem von seiner arteriellen Hauptversorgung abgeschnittenen Organ zu einem Blutstrom kommen soll. Nun war uns schon bei den ersten Versuchen aufgefallen, daß die unterbundenen Nieren keineswegs völlig nekrotisch wurden, sondern schon makroskopisch neben deutlich nekrotisierten Partien ausgedehnte Stellen mit zum Teil recht gut erhaltener Struktur aufwiesen, und zwar sowohl in der Rinde wie im Mark. Die Erklärung für dieses Verhalten ist in der eigenartigen arteriellen Blutversorgung der Niere zu suchen: außer der arteriellen Hauptversorgung durch die Nierenarterie erhält das Organ Arterienblut durch die reichlich ausgebildeten Gefäße der Nierenkapsel. Die Kapselgefäße selbst bekommen ihr Blut zum Teil aus der Nierenarterie, zum Teil aber auch aus der Arteria spermatica interna bzw. aus der Arteria ovarica [Arcade exorénale, siehe bei Corning (10)], aus der Art. suprarenalis, Art. lumbalis, Art. phrenica. Außerdem erhält das Nierenmark arterielles Blut aus der Ureterenarterie, die bei hochsitzender Unterbindung von der Drosselung nicht mitgefaßt wird. Die Arteria spermatica interna gibt auch an den Ureter Äste ab. Die Art. spermatica int. blieb stets frei von der Unterbindung. Es kann daher mit Sicherheit ausgesagt werden, daß bei keinem unserer Versuchstiere durch die Unterbindung der Nierenarterie die gesamte arterielle Blutversorgung der Niere aufgehoben wurde. Es

blieb jedesmal eine sichere, wenn auch quantitativ ungenügende arterielle Blutversorgung des Organs erhalten. Deshalb kam es auch niemals zu einer Totalnekrose der abgebundenen Niere. Auf dem histologischen Schnitt sind stets neben deutlichen Nekrosen alle Übergänge von schwer geschädigten Partien bis zu völlig normalem Gewebe enthalten. Daneben finden sich unspezifisch entzündliche Erscheinungen, Kapselverdickungen der Glomeruli, Zylinderbildungen in den Tubulis. Herr Professor Dr. Hückel hat dankenswerterweise die histologische Untersuchung unserer Präparate unternommen. Er wird anderen Ortes ausführlich darüber berichten.

Von dem Vorhandensein eines Blutstromes durch die Niere trotz vollständiger Unterbindung der Nierenarterie konnten wir uns auch durch Augenschein überzeugen. Wir legten 5 Tage nach der Nierenarterienunterbindung durch einen Bauchschnitt die Vena cava frei und unterbanden die Nierenvene der abgedrosselten Niere an ihrer Einmündungsstelle in die Vena cava. Dabei schwillt die Nierenvene sofort stark an. Bei einer Punktion der abgebundenen Vene tropft kontinuierlich Blut ab, 10—20 Tropfen in der Minute. Die Kapselgefäße sind im Vergleich mit der normalen Seite mächtig injiziert, ein Beweis für die außerordentlich rasche Ausbildung und Bahnung des vorgebildeten Kollateralkreislaufes. Die arterielle Blutversorgung wird also nicht völlig unterbrochen, sondern nur sehr stark eingeschränkt.

Wir können zur Zeit nur feststellen, daß die stark verminderte Blutzirkulation in der abgebundenen Niere Bedingungen schafft, die zum Auftreten von Tyramin und zur Tyraminausschwemmung ins Blut führen. Dabei sind verschiedene Möglichkeiten denkbar: entweder kann die geschädigte Niere das ihr zugeführte Tyramin nicht mehr ausscheiden; oder das normalerweise in geringem Ausmaß gebildete Tyramin wird bei geschädigter Niere vermehrt gebildet; oder schließlich: das Tyramin entsteht nur in der geschädigten Niere. Schuler (15) hat nun inzwischen die Mitteilung gemacht, daß überlebendes Nierengewebe aus Tyrosin einen Stoff zu bilden vermag, der durch überlebende Nebennierenschnitte in Adrenalin verwandelt wird. Er nimmt an, daß dieser Zwischenstoff mit dem Tyramin identisch ist. Wenn diese Untersuchungsergebnisse der Nachprüfung standhalten, so ist damit der Beweis erbracht, daß überlebendes Nierengewebe unter bestimmten Bedingungen befähigt ist, aus Tyrosin Tyramin zu bilden. Unsere schon früher geäußerte Ansicht der nephrogenen Tyraminbildung würde damit eine weitere Stütze erhalten.

Ob in dem Renin, dem blutdrucksteigernden Stoff des Nierenextraktes und -Preßsaftes [Tigerstedt und Bergmann, Bingel und Strauss (11), Hessel und Maier-Hüser (13)] Tyramin enthalten ist, wird erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden müssen. Das gleiche gilt für die pressorische Substanz, die Hartwich und Hessel (14) im autolysierten Nierenpreßsaft isoliert haben (sofern sie nicht mit dem Renin identisch ist).

Es ist weiter daran zu denken, daß möglicherweise die (vermehrte) Tyraminbildung unter bestimmten Bedingungen gar nicht an das Nierengewebe allein gebunden ist. Friedmann und Weintraut fanden in drei Versuchen zweimal auch nach Milzarterienunterbindung eine sehr deutliche Blutdrucksteigerung (im Gegensatz zu den Angaben Hartwichs). Bemerkenswerterweise geben sie an, daß sie die arterielle Blutzufuhr zur Milz nur um 80% eingeschränkt haben. Nun hat die Milz, im Gegensatz zur Niere, keine ausgesprochene arterielle Kapselversorgung. Eine völlige Absperrung der direkten Arterienversorgung muß also zu einem völligen Aufhören der Blutzufuhr führen. Wenn Friedmann und Weintraut die Blutzufuhr zu 80% abgesperrt haben, so können damit Verhältnisse geschaffen werden, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Effekt der Nierenarterienunterbindung unter Wahrung der Kapselversorgung haben. Möglicherweise bietet gerade die Unvollständigkeit der Milzarterienunterbindung den Schlüssel zum Verständnis der (sonst nicht beobachteten) Blutdrucksteigerung. Versuche zur Klärung dieser Frage sind noch im Gange.

Unsere Tierversuche zeigen, daß eine tiefgreifende Störung in der Durchblutung der einen Niere zu einer starken Blutdrucksteigerung führt, die bedingt ist durch das Auftreten von Tyramin im Blut. (Die Möglichkeit, daß auch andere biogene Amine an der Blutdrucksteigerung beteiligt sind, soll dabei durchaus offengelassen werden.) Entscheidend ist für die Tyraminvermehrung und die Blutdrucksteigerung nicht die Verkleinerung des funktionstüchtigen Nierenparenchyms: die restliche unversehrte Niere erledigt das Pensum ohne die geringsten Insuffizienzerscheinungen. Entscheidend ist lediglich die weitgehende Abdrosselung der arteriellen Blutzufuhr.

Wenn wir die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse auf die Verhältnisse der menschlichen Pathologie anwenden, so kommen wir zu Feststellungen, die durchaus im Sinne der Volhardschen Theorie sprechen: eine schlechte Durchblutung der Nieren führt zur (vermehrten) Tyraminbildung, und damit zur Blutdrucksteigerung.

Zusammenfassung.

Die einseitige Unterbindung des Nierenarterienhauptstammes beim Hunde führt zu ausgesprochener Blutdrucksteigerung und zum Auftreten von Tyramin im strömenden Blut (festgestellt 5—7 Tage nach der Unterbindung). Dabei fehlen Anzeichen von Niereninsuffizienz völlig. Das Auftreten von Tyramin im Blute ist die Ursache der Blutdrucksteigerung (oder jedenfalls eine wesentliche Ursache).

Bei gleichzeitiger Unterbindung von Nierenarterie und -Vene fällt der Tyraminnachweis im Blute negativ aus; eine Blutdrucksteigerung tritt nicht auf.

Auch bei völlig eiweißfreier Kost kommt es nach Abbindung der einen Nierenarterie zum Auftreten von Tyramin im Blute und zur Blutdrucksteigerung. Das Tyramin kann also nicht als Eiweißfäulnisprodukt aus dem Darm stammen.

Das Tyramin stammt aus der von ihrer arteriellen Hauptversorgung abgesperrten Niere (nephrogener Hochdruck).

Die völlige Unterbindung der Nierenarterie führt nicht zu einer Totalnekrose, sondern nur zu einer schweren Durchblutungsstörung; infolge der arteriellen Kapselversorgung der Niere, die durch die Unterbindung der Nierenarterie nicht beeinträchtigt wird, kommt es zu einem Kollateralkreislauf, der genügt, um einige Partien der Niere mehr oder weniger funktionstüchtig zu halten, und um das Tyramin in den Kreislauf auszuschwemmen.

Literatur.

1) Volhard, F.: Handb. d. inn. Med. (v. Bergmann u. Stähelin) VI, 1. Teil, S. 342f.. Berlin 1931. — 2) Heinsen, H.-A. u. H. J. Wolf: Klin. Wschr. **1934**, II, S. 1688; Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. **1935**; Z. klin. Med. **128**, 213 (1935). — 3) Hartwich, A.: Z. exper. Med. **69**, 462 (1930). — 4) Friedmann u. Wachsmuth: Arch. f. exper. Path. **150**, 173 (1930). — 5) Heineke u. Pässler: Verh. d. dtsch. Path. Ges. Meran **1907**, S. 99. — 6) Mark, R.: Z. exper. Med. **46**, 1 (1925). — 7) Paunz, L.: Z. exper. Med. **93**, 366 (1934). — 8) Wolf, H. J. u. B. v. Bonsdorff: Z. exper. Med. **79**, 569 (1931). — 9) Becher, E.: Klin. Wschr. **1932**, I, S. 891; Ergebn. ges. Med. **18**, H. 1 u. 3. — 10) Corning, H. K.: Lehrbuch der topographischen Medizin. S. 469f. München u. Wiesbaden, Verlag Bergmann, 1922. — 11) Bingel, A. u. E. Strauss: Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 476 (1909). — 12) Tigerstedt u. Bergman: zitiert nach Bingel und Strauss (11). — 13) Hessel, G. u. H. Maier-Hüser: Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. **1934**, S. 347. — 14) Hartwich, A. u. G. Hessel: Zentralbl. inn. Med. **1932**, S. 612, 626. — 15) Schuler, E.: Klin. Wschr. **1935**, I, S. 606. — 16) Burn: J. of Pharmakol. **46**, 75 (1932). — 17) Abelin, J.: Z. Biol. **129**, 1 (1922); **101**, 194 (1920); **102**, 39 (1920).

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien.

Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Froschherz.

Von

F. Gottdenker und C. J. Rothberger.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. V. 1935.)

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Tappeiner[1] sowie von Schulz[2] über die Wirkung des Natriumfluorids auf den tierischen Organismus ist eine große Anzahl von Arbeiten erschienen, die sich mit der Toxikologie dieses Körpers beschäftigten. Tappeiner beschrieb bei Fröschen nach Injektion von 20—30 mg NaF Trägewerden der Tiere ($^1/_2$—1 Stunde p. i.); die willkürlichen Bewegungen hörten auf, die Tiere verblieben in Rückenlage, die Atmung setzte aus und erlosch schließlich ganz. Nach 2—3 Stunden waren die Reflexe erloschen, doch hielten die schon früher aufgetretenen fibrillären Zuckungen der Bauch- und Schenkelmuskulatur noch an. Dann setzte auch das Herz aus und schließlich trat Herzstillstand ein. Zuletzt bildete sich noch eine Starre der Muskulatur aus. Tappeiner schloß aus seinen Versuchen, daß durch das Fluorid die motorischen Nervenendigungen ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems zuerst erregt, dann gelähmt werden.

Als Ursache der Giftwirkung des Fluors wurde dessen kalkfällende Wirkung angesehen (Friedenthal[3]). Tatsächlich konnten Kobert[4] und späterhin Schlick[5] die toxischen Wirkungen des NaF durch Injektion von Calciumchlorid beseitigen.

Untersuchungen, die in jüngster Zeit über die Veränderungen des Blutkalkspiegels nach Injektion von toxischen NaF-Dosen durchgeführt wurden, zeigen jedoch, daß das Absinken des Blutkalkes keineswegs so bedeutend ist, daß das Vergiftungsbild durch Kalkmangel allein bedingt sein könnte. Bedenkt man fernerhin, daß die Phosphate nach neuesten Forschungen (Pohle[6]) vikariierend für Calcium eintreten können, so ergibt sich, daß bei der Fluoridvergiftung noch ein zweiter Mechanismus Schaden leidet. Es ist nun lange bekannt, daß das NaF als Fermentgift wirkt, so fand Lepine[7] als erster die Hemmung der Glykolyse durch NaF; Meyerhof[8] konnte durch eine n/500 NaF-Lösung die Hefegärung vollkommen hemmen.

---

[1] Tappeiner, H.: Arch. f. exper. Path. **25**, 203 (1889); **27**, 218 (1890). — [2] Schulz, H.: Ebenda **25**, 326 (1899). — [3] Friedenthal, H.: Engelmanns Arch. **1901**, S. 145. — [4] Kobert, R.: Lehrb. d. Intoxikationen, II. Aufl., Stuttgart 1906. — [5] Schlick: Inaug.-Diss. München 1911, zit. nach E. Bürgi: Handb. d. exper. Pharm. **3** (1), 285. — [6] Pohle, K.: Arch. f. exper. Path. **178**, 101 (1935). — [7] Lepine: zit. nach Bang: Blutzucker, S. 156 (Bergmann 1913). — [8] Meyerhof, O.: Biochem. Z. **178**, 462 (1926).

Embden[9] fand bei Vergiftung zerschnittener Muskulatur mit NaF eine Anhäufung von Hexosediphosphorsäure, die er auf eine Verschiebung der Reaktion Hexose + Phosphorsäure $\rightleftharpoons$ Hexosediphosphorsäure nach der Seite der Synthese zurückführte. Nach Meyerhof[10] handelt es sich jedoch allein um eine Hemmung des Zerfalls des Hexosemonophosphoresters, der dabei unter Ausbleiben der Milchsäurebildung in die gegen das Enzym des Muskels stabilere Form des Diphosphorsäureesters übergeht. In gewissen Konzentrationen wirkt demnach das Fluorid in der Reaktionskette:

I. Hexose + 1 H_3PO_4 = Hexosemonophosphorsäure;

II. a) 2 Hexosemonophosphorsäure = 2 Milchsäure + Hexosediphosphorsäure,

b) Hexosemonophosphorsäure + 1 H_3PO_4 = Hexosediphosphorsäure

nur auf IIa hemmend, während I und IIb weiter ablaufen können. Diese Erklärung ist jedoch nur dann berechtigt, wenn es unter anaeroben Bedingungen zur Bildung bzw. Anreicherung von Hexosediphosphorsäure aus Hexose und Phosphorsäure, nicht aber aus Milchsäure und Phosphorsäure kommen kann, welch letztere Möglichkeit von Embden aus dem Milchsäureschwund bei Fluoridvergiftung angenommen wurde. Da von Lipmann[10a] gezeigt werden konnte, daß unter anaeroben Bedingungen ein Milchsäureschwund in der fluoridvergifteten Muskulatur nicht eintritt, muß die Anhäufung von Hexosediphosphorsäure auf die alleinige Hemmung der Spaltung zurückgeführt werden. Die Fluoridkonzentrationen, die notwendig sind, um die Gärung in Hefe und im tierischen Gewebe zu hemmen, liegen um 0,001 mol. Löst man das milchsäurebildende Fermentsystem aus dem Gewebe heraus, so genügen schon weitaus geringere F-Konzentrationen (10^{-5} m) zur vollständigen Hemmung. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich durch das langsame Eindringen des F in die Zelle bedingt.

Bei dem Ineinandergreifen von Gärung und Atmung war es naheliegend, das Einwirken des Fluors auf letztere zu studieren. Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen von Loebel[11], welcher fand, daß die Atmung viel weniger fluorempfindlich ist als die Hemmung des Kohlehydratabbaues bzw. der Hemmung der Milchsäurebildung. Ein zahlenmäßiger Vergleich ergibt, daß Fluormengen, die die Milchsäurebildung aufheben, also um 100% hemmen, die Atmung nur um 25—50% herabsetzen. Daß die Atmungshemmung nicht oder wenigstens nur teilweise durch eine Entkalkung infolge Bildung eines unlöslichen Calciumfluorids bedingt ist, ergibt sich aus Arbeiten von B. Kisch[12] und von Schoeller und Gehrke[13]. Ersterer konnte die starke Atmungshemmung von Frosch-

[9] Embden, G. u. M. Zimmermann: Hoppe-Seylers Z. **167**, 114 (1927). — [10] Meyerhof, O.: zit. n. Lipmann (s. weiter unten). — [10a] Lipmann, F.: Biochem. Z. **191**, 442 (1927). — [11] Loebel: Ebenda **161**, 219 (1925). — [12] Kisch, B.: Ebenda **273**, 345 (1934). — [13] Schoeller, W. u. M. Gehrke: Klin. Wschr. **1930**, S. 1129.

muskulatur bei Zusatz einer m/15 (!) NaF-Lösung durch Auswaschen mit einer calciumhaltigen, aber auch mit calciumfreier Ringerlösung beseitigen. Er kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß die Calciumverbindungen der Zelle zum Teil durch Fluor nicht fällbar sind und daß die Atmungsbeeinflussung durch Fluor sowohl auf eine spezifische Fluorwirkung als auch auf Kalkmangelwirkung zurückzuführen ist. Beweisend aber für die Annahme, daß nicht die Kalkfällung maßgebend ist, sind vor allem die Versuche von Schoeller und Gehrke, die gefunden haben, daß durch p-fluorbenzoesaures Natrium — einem komplex gebundenen Fluorsalz — trotz 100%iger Hemmung der Glykolyse keine Atmungshemmung zu erzielen ist. Von anderen Fermenten, die in ihrer Wirkung durch NaF gehemmt werden, ist vor allem noch die Lipase zu erwähnen.

Sieht man von der kalkfällenden Wirkung des Fluors ab, so fällt die große Ähnlichkeit mit der von Lundsgaard[14] beschriebenen Wirkung der Halogenessigsäuren, vor allem der Monojodessigsäure, auf. Sowohl bei der Vergiftung mit Fluor als auch mit der Monojodessigsäure (MJE.) kommt es zu einer Störung des Kohlehydratabbaues. Wenn auch der nähere Mechanismus der MJE.-Wirkung — Hemmung der Phosphorylierung — noch nicht geklärt ist, so entspricht sie im Endeffekt (Hemmung der Milchsäurebildung) doch der Fluoridwirkung. Auch in bezug auf die Zellatmung ergeben sich Parallelen. Die Atmungshemmung durch MJE. tritt erst bei weitaus größeren Dosen ein als die Hemmung der Gärung und ist — ebenso wie beim Fluorid — abhängig vom Lactat; ist dieses vorhanden, so fehlt die Atmungshemmung.

Im Vergiftungsbild der MJE. fehlen die fibrillären Muskelzuckungen sowie das Muskelwogen, die Muskelstarre ist weitaus stärker und tritt rascher ein als bei der Fluoridvergiftung. Diese Ähnlichkeit in der Wirkung hat uns mit Rücksicht auf vorangegangene Untersuchungen des einen von uns[15] dazu veranlaßt, nun auch die Fluoridwirkung zu prüfen.

In zahlreichen Versuchen, die wir bei Kalt- und Warmblütern durchführten, haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob dem Fluorid eine spezifische Herzwirkung zukommt und wie weit diese auf eine Störung im intermediären Stoffwechsel, vor allem dem der Kohlehydrate, zu beziehen ist.

Im folgenden wollen wir uns vorerst darauf beschränken, unsere bei Kaltblütern erhobenen Befunde mitzuteilen. Die Versuche wurden mit längeren Unterbrechungen von Juni 1934 bis Ende März 1935 an Fröschen durchgeführt. Als Versuchsanordnung wählten wir entweder die Suspensionsmethode am Straub-Herzen (Registrierung am Russkymographion) oder die elektrokardiographische Untersuchung des Ganztieres (Elektrogramm).

[14] Lundsgaard, E.: Biochem. Z. **217**, 162 (1930). — [15] Goldenberg, M. u. C. J. Rothberger: Z. f. d. ges. exper. Med. **79**, 687 (1931); **85**, 315 (1932); **93**, 302 (1934).

I. Versuche am isolierten Froschherzen.

Versuchsanordnung.

Nach Immobilisierung des Tieres durch Ausbohrung von Gehirn und Rückenmark wurde die Präparation des Herzens in der üblichen Weise durchgeführt. Verwendet wurden Straub-Kanülen mit etwa 1 ccm Inhalt. Gespeist wurde das Herz mit einer Ringerlösung von der Zusammensetzung:

	Winter g	Sommer g		Winter g	Sommer g
NaCl	7,0	6,5	$NaHCO_3$	0,1	0,2
$CaCl_2$	0,2	0,25	Aqua dest. ad .	1000	
KCl	0,1	0,05			

Vorhof und Herzspitze wurden mit je einem Amsler-Hebel verbunden, der die Kontraktionen auf ein Blixkyn ographion mit elektrischem Antrieb übertrug. Bei dieser Art der Registrierung ist allerdings kaum zu vermeiden, daß sich Vorhof- und Kammersystole gegenseitig beeinflussen, insbesondere sieht man die Vorhofzacken in der Kammerkurve.

Ergebnisse.

Setzt man der Nährlösung eines an der Straub-Kanüle schlagenden Froschherzens 10—20 γ NaF (gelöst in 0,1 ccm dest. Wasser) zu, so bleibt zunächst die Herztätigkeit unverändert. Erst nach 6—10 Minuten beginnt sich das Herz zu dilatieren, und zwar die Vorhöfe stärker als die Kammer. Gleichzeitig oder bald darauf treten ohne vorherige Verlangsamung oder Abnahme der Hubhöhen Leitungsstörungen zwischen Sinus und Vorhof sowie Vorhof und Kammer auf. Auffallend war, daß sowohl Sinusblock (1 : 2, 3 : 2 usw.) als auch a—v-Block (2 : 1, 3 : 1, 3 : 2) und Stadien vollkommenen Herzstillstandes in ein und demselben Versuch teils abwechselnd, zum Teil aber auch gleichzeitig (z. B. Sinusblock und a—v-Block) auftraten (Abb. 1). Zwischendurch wurden lange Perioden normaler Herztätigkeit beobachtet. Schließlich erfolgte entweder vollständiger Kammerstillstand bei Weiterschlagen der Vorhöfe oder die Herztätigkeit hörte gänzlich auf. In beiden Fällen begann sich die Kammer allmählich zu kontrahieren, während die Vorhöfe in maximaler Diastole verblieben.

Wurde die NaF-haltige Nährlösung nach vollständiger Ausbildung des Vergiftungsbildes, aber noch vor dem kompletten Kammerstillstand, entfernt und das Herz dreimal mit normaler Ringerlösung innerhalb von 2—3 Minuten ausgewaschen, so schlug es vorerst ganz kurze Zeit vollkommen normal, dann traten aber wieder dieselben Störungen wie vorher auf. Erst wenn die dreimalige Auswaschung 3—4mal in einem Zeitraum von 30—60 Minuten wiederholt wurde, konnte bisweilen vollkommene Wiederherstellung erzielt werden. Da alle Versuche gleichsinnig verliefen, wollen wir uns darauf beschränken, das Verhalten an drei typischen Versuchen zu schildern.

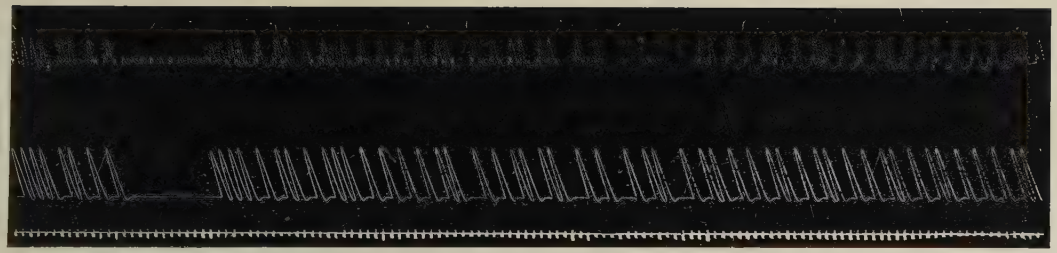


Abb. 1. Versuch vom 16. VII. 1934. 2. Frosch. Straub-Herz. Oben Vorhof, unten Kammer. Zeit in Sekunden. Wechselnder Sinus- und $a-v$-Block nach 20 γ NaF.

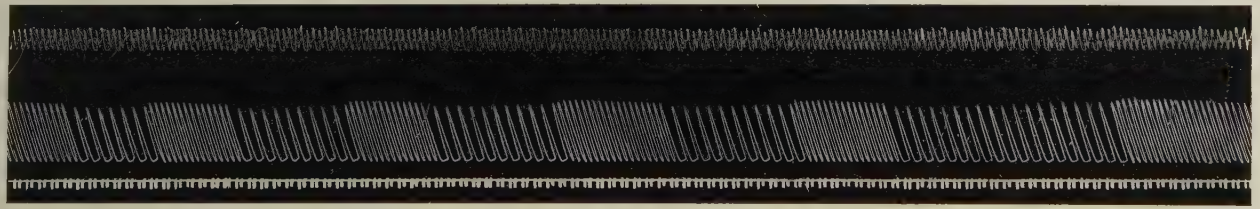


Abb. 2. Versuch vom 16. VII. 1934. 1. Frosch. Straub-Herz, 15 Min. nach 20 γ NaF. Ungestörter Sinusrhythmus, periodischer 2:1 $a-v$-Block.

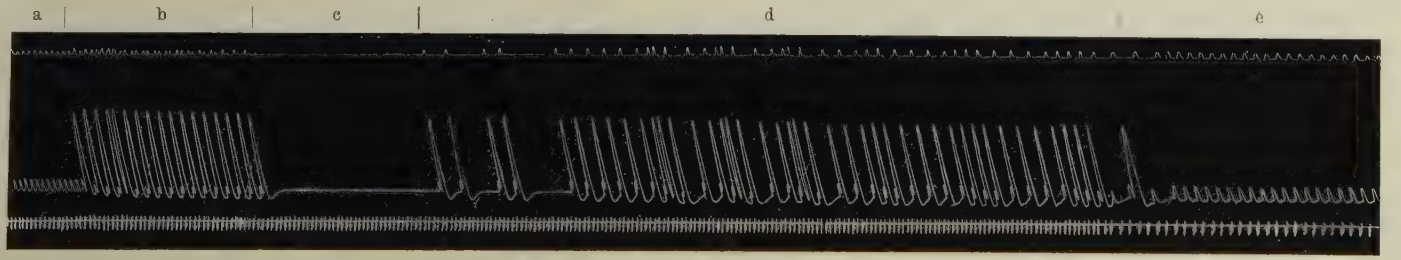


Abb. 3. Versuch vom 1. VIII. 1934. Straub-Herz nach 10 γ NaF und dreimaligem Ringerwechsel. Oben Vorhof, unten Kammer. Zeit in Sekunden. a) Normaler Vorhofrhythmus, kompletter a—v-Block; b) normaler Vorhofrhythmus, a v-Block 2:1 (einmal 1:1); c) kompletter Sinusblock; d) wechselnder Sinusblock mit voller a—v-Leitung; e) $S-A$-Block 2:1, kompletter $a-v$-Block.

I. Versuch vom 16. VII.: 4h 29′ werden der Nährlösung 0,1 ccm = 20 γ NaF-Lösung zugesetzt. 9 Minuten später treten, ohne daß sich inzwischen die Frequenz geändert hätte, Gruppen vom 2 : 1-*a*—*v*-Block auf (von 4h 38′—4h 50′) (Abb. 2); dann folgt eine lange Reihe normal übergeleiteter Schläge. 4h 56′ werden Perioden von komplettem Block aufgenommen, wobei die Gruppen durch einen 2 : 1-*a*—*v*-Block eingeleitet und abgeschlossen werden. Die Gruppen werden immer kürzer, es kommt jetzt auch zu Störungen der Vorhoftätigkeit—Vorhofdoppelschlägen, die durch eine Pause getrennt sind. Daneben aber wechseln auch Doppelschläge mit Normalschlägen ab.

In einem zweiten Versuch, der an demselben Tage durchgeführt wurde, ist das Fluktuieren der Leitungsstörungen noch deutlicher. 8 Minuten nach Zusatz von 10 γ NaF fallen Kammer-, daneben aber auch Vorhofsystolen aus. Da das Bild sich weiterhin nicht wesentlich änderte, wurde das Herz wiederholt mit normaler Ringerlösung bis zur vollständigen Rhythmisierung ausgewaschen. Dann wurden der Kanülenflüssigkeit 20 γ NaF in 0,1 ccm Wasser zugesetzt. 9 Minuten später tritt 2 : 1-*a*—*v*-Block auf. 15 Minuten später Bildung von Perioden mit komplettem *a*—*v*-Block, wobei sowohl die Perioden des Blocks als auch die der normalen Überleitung sehr lang sind. Neben den Störungen der *a*—*v*-Überleitung treten auch solche zwischen Sinus und Vorhof auf. Abb. 1 gibt den ständigen Wechsel der Überleitungsstörungen wieder. Man sieht zuerst vier normale Schläge, dann wechselnden Sinusblock mit voller *a*—*v*-Leitung, darauf kompletter *a*—*v*-Block ohne *s*—*a*-Leitungsstörung und dann wieder wechselnder Sinusblock mit voller *a*—*v*-Leitung.

Auch in diesem Versuch kommt es vor Eintritt der Leitungsstörungen zu keiner Verkleinerung der Hubhöhen und zu keiner Frequenzverlangsamung.

In einem anderen Versuch (1. VIII.) treten bereits 5 Minuten nach Zusatz von 10 γ NaF in 0,1 ccm Wasser Perioden auf, die gewöhnlich über einen inkompletten in einen kompletten *a*—*v*-Block übergehen. Daneben auch Kammerextrasystolen und 2 : 1-Sinusblock. 27 Minuten nach der Vergiftung wurde die Ringerlösung dreimal gewechselt. Zunächst erfolgt Rhythmisierung der Herztätigkeit, 2 Minuten später aber stellen sich dieselben Störungen wie vorher, jedoch weitaus stärker ausgebildet, wieder ein. Auf kompletten *a*—*v*-Block folgte 2 : 1-Rhythmus (einmal 1 : 1), dann durch 40 Sekunden kompletter Sinusblock, der über einen wechselnden inkompletten Sinusblock (2 : 1, 4 : 1, 3 : 1 usw.) neuerlich in einen kompletten *a*—*v*-Block mit normaler Sinus-Vorhofüberleitung überging.

In einigen Versuchen haben wir der Nährlösung anstatt Natriumfluorid eine gesättigte Calciumfluoridlösung zugesetzt (0,25 ccm = 10 γ CaF_2). Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von denen mit NaF; allein die Latenzzeit ist verlängert, so z. B. treten im Versuch vom 25. VII. die Leitungsstörungen nach 11 Minuten und in dem vom 26. VII. erst nach 19 Minuten auf.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Rhythmusstörungen, die 6—10 Minuten nach Vergiftung mit 10—20 γ NaF auftreten, sind weder durch eine Frequenzverlangsamung noch durch eine bedeutende Verkleinerung der Hubhöhe eingeleitet. Vergleicht man damit das Vergiftungsbild der MJE., so fällt das Fehlen der allmählichen Verkleinerung der Hubhöhen (Neuss[16] und Ginkel[17]) und

[16] Neuss, F.: Arch. f. exper. Path. **160**, 551 (1931). — [17] Ginkel, J. H. R. van: Pflügers Arch. **234**, 623 (1934).

das der Pulsverlangsamung (I. Vergiftungsstadium nach Ginkel) auf. Eine Rangordnung der einzelnen Rhythmusstörungen ergibt sich aus den Versuchen mit NaF ebensowenig wie aus denen mit MJE. (Goldenberg und Rothberger, l. c.).

Nach dem früher Gesagten können die Ausfallserscheinungen des Herzens nach NaF-Vergiftung zweierlei Ursachen haben: 1. Kalkdefizit infolge Fällung der Kalksalze als unlösliches Calciumfluorid, und 2. Störungen im intermediären Kohlehydratstoffwechsel. Eine Störung im Fettstoffwechsel infolge Hemmung der Lipasewirkung kommt als Ursache der Herzerscheinungen wohl kaum in Frage.

Gegen die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Kalkmangel und den Erscheinungen am Herzen sprechen mehrere Gründe: rein rechnerisch ergibt sich, daß durch den Zusatz von 10–20 γ NaF zu 1 ccm Ringerlösung, die 200—250 γ $CaCl_2$ enthält, der Calciumchloridgehalt nur um 6—12% (auf 188 bzw. 176 γ $CaCl_2$ in 1 ccm) verringert wird. Aus den Untersuchungen von Pohle ergibt sich jedoch, daß erst die Herabsetzung des $CaCl_2$-Gehalts auf $^1/_{30}$ des Normalen (d. h. etwa 7 γ in 1 ccm) einen diastolischen Herzstillstand hervorruft, wobei zu betonen ist, daß dieser nach NaF in Systole erfolgt. Daß nicht der Kalkmangel für den Ausfall der Versuche maßgebend ist, scheint uns durch die Versuche mit Calciumfluorid erwiesen, denn hier wird der Kalkgehalt nicht vermindert, sondern sogar noch etwas vermehrt. Trotzdem sehen wir dasselbe Verhalten wie nach Vergiftung mit Natriumfluorid[18].

Es ist somit der Schluß sehr wahrscheinlich, daß die Herzerscheinungen nach NaF ebenso wie die bei der MJE.-Vergiftung durch eine Störung im intermediären Kohlehydratstoffwechsel im Sinne einer Hemmung der Dephosphorilierung und damit einer Aufhebung der Milchsäurebildung bedingt sind.

II. Versuche am Ganztier (Eg.).

Versuchsanordnung.

Die Frösche wurden gewogen und durch Ausbohrung des Zentralnervensystems immobilisiert; dann wurde das Herz nach Entfernung des Perikards freigelegt. Das Elektrogramm (Eg.) haben wir in der Ableitung vom Vorhof und der Herzspitze aufgenommen (unpolarisierbare Platin-Silberelektroden). Es wurde besonders darauf geachtet, daß die Baumwollfäden während des ganzen Versuchs an derselben Stelle blieben. Dies ist um so nötiger, als bei starker Dilatation sich das Herz quer zu stellen pflegt. Es wurde auch besonders darauf geachtet, ob im Verlaufe des Ver-

[18] Ergänzende Versuche, die wir nach Drucklegung der vorliegenden Arbeit mit Natriumoxalat am Straub-Herzen durchführten, zeigten, daß die Kalkfällung ein anderes Vergiftungsbild ergibt: Dilatation, starke Abschwächung der Kontraktionen, und zwar ohne Block. Durch Auswaschen ist, im Gegensatz zu NaF, die normale Funktion sofort wieder herzustellen.

suchs die Kammer gleichmäßig in Systole und Diastole übergeht. So wie Goldenberg und Rothberger (l. c.) haben wir, um eine Verletzung des Herzens zu vermeiden, von der gleichzeitigen Aufnahme von Suspensionskurven abgesehen.

Das Natriumfluorid wurde entweder in den Schenkellymphsack oder in eine Bauchvene eingespritzt. Die Dosierung betrug bei der Injektion in den Lymphsack 100—200 mg, bei intravenöser Injektion 100—500 γ pro Tier. Die Versuche wurden mit längeren Unterbrechungen in der Zeit von Juli 1934 bis Ende März 1935 durchgeführt; es scheint, daß die Sommertiere NaF-empfindlicher sind als die Wintertiere.

Ergebnisse.

1. Versuche mit subcutaner Injektion.

Spritzt man einem Frosch 100—200 mg NaF (als 3%ige Lösung) in einen oder in beide Schenkellymphsäcke, so ändert sich die Herztätigkeit vorerst nicht, dann kommt es zu einer starken Dilatation der Vorhöfe und einer gewöhnlich etwas weniger starken Erweiterung der Kammer. Später (20—82 Minuten p. i.) treten Rhythmusstörungen (a—v-Block, Sinusblock usw.) auf, die bis zur Beendigung des Versuches anhalten, während die Dilatation des Herzens zeitweise zurückgeht. Partielle Asystolien sind nicht beobachtet worden, wohl aber lokale Kontraktionsrückstände. Schließlich bleibt das Herz stehen (46—110 Minuten p. i.), wobei die Kammer kontrahiert, die häufig normal weiterschlagenden Vorhöfe dagegen maximal dilatiert sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Injektion von NaF in den Lymphsack.

Versuch vom	Gewicht in g	Dosis in mg	Leitungsstörungen nach	Kammerstillstand nach	Bemerkungen
5. VII. 1934 . .	72	100	41′ a—v-Block	37′	Geringe Starre
7. VII. 1934 . .	70	100	23 1/2′ Ausfälle	1 h 17′	
11. VII. 1934 . .	82	100	33 1/2′	1 h 24′	Kammer mech. reizbar
5. III. 1935 . .	82	100	20′ Ausfälle	1 h 18′	
7. III. 1935 . .	97	80+20	1 h 25′ nach 1. Injektion	1 h 50′	Kammer nicht erregbar
9. III. 1935 . .	72	100	23′	1 h 25′	
11. III. 1935 . .	82	100	25	55′	
13. III. 1935 . .	72	200	9	25 1/2′	
13. III. 1935 . .	70	150	21	46′	

2. Bei intravenöser Injektion großer Dosen (100—500 γ, einmal sogar 10 mg pro Tier) folgen die Erscheinungen schlagartig. Vorhöfe und Kammern erweitern sich mächtig, es treten Sinus-Vorhof- und Vorhof-Kammer-Leitungsstörungen auf und 2—5 Minuten später steht das Herz in Systole still. Bei kleineren Dosen klingen die Erscheinungen nach

kurzer Zeit ab und es hat den Anschein einer vollständigen Erholung, die jedoch nicht von allzulanger Dauer ist. Es treten wieder Leitungsstörungen verschiedener Art (Sinusblock, $a-v$-Block, Luciani-Perioden) teils nebeneinander, teils abwechselnd auf. Daneben wurden Asystolien und Kontraktionsrückstände beobachtet, die entweder an der Spitze oder an der Basis des Herzens lokalisiert waren. In anderen Versuchen schließlich waren sie diffus über den ganzen Ventrikel verteilt, so daß dieser das Aussehen einer mit der Spitze aufgerichteten Himbeere erhielt. So konnte man im Versuch vom 18. III. 35 sehr schön sehen, wie nach intravenöser Injektion von zweimal 500 γ NaF bei einem 132 g schweren Frosch die Kammer maximal dilatiert, aber blaß war; nach wenigen Minuten begann

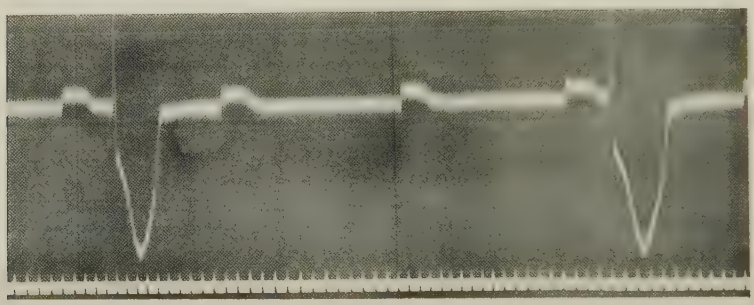


Abb. 4. Versuch vom 5. III. 1935. Frosch 82 g. 70 Min. nach 100 mg NaF (Schenkellymphsack). Vorhoffrequenz 21,5, kompletter $a-v$-Block. Monophasische P-Zacken und stark entstelltes K.-Eg. (Dauer 0,98, vor Injektion 0,80—0,85 Sek.). Zeit in $^1/_5$ Sek.

das Epikard über der Basis runzelig zu werden, dann begann bei maximal dilatierten Vorhöfen die Kontraktur. Die Kammeroberfläche war höckerig, die Spitze nach aufwärts gerichtet. Von der Seite gesehen hatte die Kammer Bohnenform und war oben weiß und eingebogen, unten rot, ebenso auf dem Längsschnitt. Im nächsten Versuch (20. III. 35) bildete sich 1 Stunde nach der intravenösen Injektion von 500 γ NaF (Frosch 87 g) links oben (vom Tier aus) ein Kontraktionsrückstand aus, indem diese Stelle auch in der Diastole weiß blieb. Allmählich breitete sich dieses Stück gegen die Spitze zu aus, dann wurde auch der rote Teil der Kammer höckerig; trotzdem kann auch ein solcher Ventrikel noch einige Elektrogramme liefern (Versuch vom 21. IX. 34).

Die Analyse des Eg. ergibt, daß die Überleitungszeit sowohl nach subcutaner wie nach intravenöser Injektion meist zunimmt, aber innerhalb eines Versuchs Schwankungen unterworfen ist (siehe Tabelle 2). Änderungen der P-Zacke in Form und Richtung, sowie Auftreten monophasischer Komplexe wurden vielfach beobachtet; so zeigt Abb. 4 monophasische, breite P-Zacken, die kurz vorher, trotzdem $a-v$-Block bestand, klein und spitz waren. Stellt sich $a-v$-Block ein, so kann dieser vom Typus I oder II sein, und zwar haben wir in einem und demselben Versuch (7. VII.

Tabelle 2.

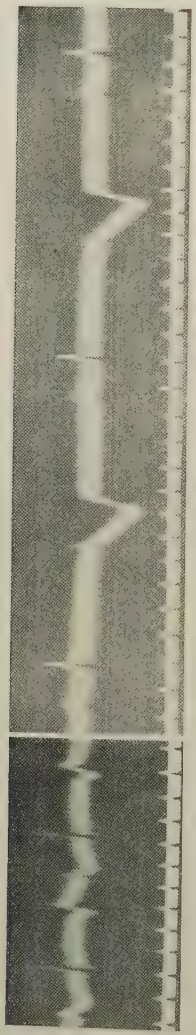
Versuch vom 5. VII. 1934 100 mg NaF in den Schenkellymphsack				Versuch vom 11. VII. 1934 100 mg NaF in den Schenkellymphsack			
Zeit nach der Injektion	Frequenz	Dauer der ÜZ. in Sek.	Dauer der Systole in Sek.	Zeit nach der Injektion	Frequenz	Dauer der ÜZ. in Sek.	Dauer der Systole in Sek.
Vor	60	0,20	0,6–0,64	Vor	56,4	0,28	0,58
7′	48	0,30	0,80	31′	42,8	0,28	0,44
12	Sinusarrhythmie	0,30	1,30	33	33–37,5	0,40	0,40
13	21,4–33,3	0,30	1,4–1,48	40	41	0,40	0,30
26	27,2	0,30	1,20	54	40	0,42	0,32
29	40	0,30	0,92–0,95	62	41,6	0,46	0,40
				63	41,6	0,50	0,50
				67	38,7	0,42	0,68
				71	39,5–40	0,40	0,70–0,98

Versuch vom 24. IX. 1934 0,5 mg NaF intravenös				Versuch vom 7. III. 1935 80, dann 20 mg NaF in den Schenkellymphsack			
Zeit nach der Injektion	Frequenz	Dauer der ÜZ. in Sek.	Dauer der Systole in Sek.	Zeit nach der Injektion	Frequenz	Dauer der ÜZ. in Sek.	Dauer der Systole in Sek.
Vor	60		0,62	Vor	30	0,60	0,92
4′	50,0		1,42	14′	20	0,60	0,95
9	44,3		1,42	62	26	0,60	0,60
10	15–29		1,40	82	29,2	0,80	0,60
14	*a*—*v*-Block	0,54–0,64	0,32–0,38	105	25	0,80	0,62
23	*a*—*v*-Block		0,40				
38	Sinusarrhythmie 21,4–31,5	0,46	0,24				
43	Sinusblock 6,50″–2,92″–4,88″	0,40–0,42	0,34				
44	*P*—*P*: 5,22″–3,32″	0,42–0,44	0,28				
47	*P*—*P*: 5,60″–3,60″–4,60″	0,42–0,44	0,32				
57	18,7	0,62–0,64	0,32				

1934) partiellen Block mit Wenckebach-Perioden gesehen, während später auf eine längere Reihe von 1 : 1-Rhythmus ohne Verlängerung der Überleitungszeit plötzlich ein langer Kammerstillstand mit vielen blockierten Vorhofkontraktionen folgte. Ebenso plötzlich kann die Kammer dann den 1 : 1-Rhythmus wieder aufnehmen. In den Endstadien eines Versuches, wo es von Interesse ist das Eg. der letzten Kammersystolen aufzunehmen, kann dies sowie bei MJE.-Vergiftung dadurch schwierig sein, daß nach vielen — bis zu 90 — blockierten Vorhofschlägen einmal wieder eine einzelne Kammersystole sich einstellt.

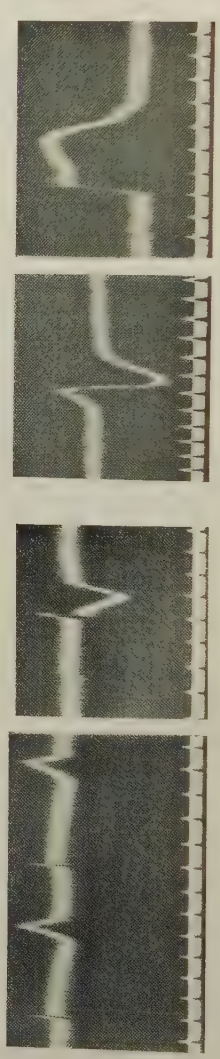
Die Einwirkung des NaF auf die Dauer der Systole bzw. des K.-Eg. war nicht einheitlich. In einigen Versuchen war, besonders im Beginn, die Systole so verlängert, daß die nächste Vorhofzacke in sie fiel; dabei

war das $P-R$-Intervall sogar verkürzt. Die Folge war ein 2 : 1-$a-v$-Block (siehe Abb. 5). In anderen Versuchen war die Systole zuerst verlängert, dann aber verkürzt. In den meisten Versuchen, vor allem in denen, wo das



a b

Abb. 5. Versuch vom 17. IX. 1934. Frosch 82 g. Zeit in 1/5 Sek. a) Intervall 1,20 Sek. (Frequenz 50). $P-R$ 0,37 Sek. Dauer des K.-Eg. 0,60 Sek. Volle Überleitung. b) 15 Min. nach 10 mg NaF (Bauchvene). Vorhofintervall 1,23 Sek. (Frequenz 49). $P-R$ 0,28 Sek. (!). Dauer des K.-Eg. 1,40 Sek. 2 : 1 Block.



a b

Abb. 7. a) 20. III. 1935. Frosch 87 g. Fast 1 Std. nach der Injektion von 100 mg NaF in den Schenkellymphsack. Block 2 : 1, $P-P$-Intervall 1,55 Sek. b) 21. IX. 1934. Frosch 57 g. 21 Min. nach 0,5 mg NaF intravenös. $P-R$ 0,40 Sek. Kammerintervall 4,86 Sek. Spitze bleibt weiß.

a b

Abb. 6. Versuch vom 24. IX. 1934. Frosch 87 g. 0,5 mg NaF in die Bauchvene. Zeit in 1/5 Sek. a) Intervall 1,40 Sek. K.-Eg. 0,86 Sek. b) Intervall 4,60 Sek. K.-Eg. 0,32 Sek. (kompletter Block).

NaF in den Lymphsack gespritzt wurde, kam es ebenso wie bei der MJE.-Vergiftung zu einer starken Verkürzung der Systole (Abb. 6). Dabei ist natürlich auch die Kammerfrequenz zu berücksichtigen; so ist in Abb. 4 (5. III. 1935) der Kammerteil zwar etwas länger als vor der Injektion (0,98 gegen 0,80—0,85 Sekunden), aber das Intervall betrug vorher

2,4 Sekunden (F. 25) und jetzt 8,6 Sekunden, die Systole ist also sicher verhältnismäßig verkürzt (siehe auch Tabelle 2).

Dauer und Aussehen der Anfangsschwankung (ASch.) waren auch vielfach verändert. Neben Verbreiterung und Verdickung wurden in mehreren Versuchen, besonders bei intravenöser Injektion, vorübergehend monophasische Kammerkomplexe beobachtet, die entsprechend dem Wechsel der asystolischen Kammeranteile in ein und demselben Versuch ihr Aussehen änderten bzw. gleitende Übergänge zum Normalen aufwiesen. So zeigt der Kammerteil in Abb. 7a (Versuch vom 20. III. 1935) eine Form, die der bei MJE.-Vergiftung sehr ähnlich ist, während das Eg. in Abb. 7b eine fast rein monophasische Form hat.

Das Zwischenstück (ZSt.) war in gleicher Weise wie bei der MJE.-Vergiftung tief gesenkt, daneben wurde auch entsprechend dem Übergang zu monophasischen Kammerkomplexen ein hoher Abgang der $S-T$-Strecke beobachtet. Es ist auffällig, daß die Senkung der $S-T$-Strecke als erstes Anzeichen einer Herzschädigung bereits kurze Zeit nach der subcutanen Injektion des NaF auftritt. Die Nachschwankung ist in einigen Versuchen anfangs positiv und wird nach der Injektion höher, dann aber wird sie entsprechend dem tief gesenkten ZSt. tief negativ und bleibt so bis zum Schluß. Bisweilen wurde auch eine zweiphasische Nachschwankung beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß es im Verlauf der NaF-Vergiftung zu einer Veränderung des Eg. in allen seinen Anteilen kommt, wobei innerhalb eines Versuches verschiedene Anomalien auftreten und wieder verschwinden können. Neben den Änderungen im Aussehen des einzelnen Eg. treten ebenso wie am isolierten Herzen Leitungsstörungen sowohl zwischen Sinus und Vorhof, als auch zwischen Vorhof und Kammer auf. Diese Leitungsstörungen zeigen ebenfalls keinen gesetzmäßigen Ablauf. Das Bild der Störungen wechselt in demselben Versuch fortwährend. Neben den verschiedensten Arten des Sinus- und $a-v$-Blocks (1 : 2, 2 : 3, 1 : 3, 1 : 4 usw. bis zum kompletten Block) kommt es auch zur Bildung von Perioden mit komplettem $a-v$-Block.

Das Verhalten der Herztätigkeit im einzelnen nach Vergiftung mit NaF ergibt sich am besten aus nachstehenden Versuchsprotokollen.

I. Versuch vom 7. VII. Frosch 70 g, Gehirn und Rückenmark ausgebohrt. Vor Injektion von 100 mg NaF war die Herzfrequenz 37,5; die Überleitungszeit (ÜZ.) 0,32 Sekunden; die Dauer der Systole 0,78 Sekunden; 23½ Minuten nach der Injektion kam es zu 2 : 1 $a-v$-Block. Der Vorhof schlug mit unveränderter Frequenz (37,5), die ÜZ. dauerte 0,50 Sekunden und die Systole 0,70 Sekunden. Die P-Zacke war etwas monophasisch, die Nachschwankung (NSch.) stärker negativ als vorher. Zeitweise war der 2 : 1-$a-v$-Block durch einen kompletten Block unterbrochen. 5 Minuten später alternierte die ÜZ. (0,88—0,64—0,90—0,70—0,88—0,70—0,84—0,70—0,88 Sekunden) bei einer Vorhoffrequenz von 42,8 und einer Systolendauer von 0,76—0,82 Sekunden. Gleichzeitig bestand ein 3 : 2-$a-v$-Block (Wenckebach-Perioden). 33½ Minuten p. i. bestand kompletter $a-v$-Block mit einer Vorhoffrequenz von 44 und etwas monophasischen P-Zacken. 1½ Minuten später eine Gruppe normal übergeleiteter Schläge mit neuerlichem Übergang in kompletten

a—v-Block. Frequenz: 42,8—43; ÜZ.: 0,60 Sekunden; Systole 0,80 Sekunden, 1 Minute später (36 Minuten p. i.) 2 : 1- und 3 : 1-Sinusblock (F. 21,4 bzw. 10,7), der mit einem *a—v*-Block (2 : 1, 3 : 1) zeitweise kombiniert war. 38 Minuten p. i. kompletter *a—v*-Block (F. 42,8). $2^1/_2$ Minuten später wieder eine Gruppe normal übergeleiteter Schläge (F. 40; ÜZ.: 0,55 Sekunden; Systole: 0,65 Sekunden), die dann wieder in einen kompletten *a—v*-Block mit Sinusarrhythmie (*P—P*: 1,70—1,90—1,80—2,00—1,88—1,95—1,95) überging. $41^1/_2$ Minuten p. i. kompletter *a—v*-Block mit gleichzeitigem 2 : 1-Sinusblock (F. 22,6—23).

$42^1/_2$ Minuten p. i. 7 : 1- bzw. 6 : 1-Sinusblock, wobei gleichzeitig ein 2 : 1-*a—v*-Block bestand. In der Folgezeit änderte sich das Bild nicht, Sinusblock und *a—v*-Block traten teils nebeneinander, teils abwechselnd auf. Erst unmittelbar vor dem endgültigen Kammerstillstand kam es bei normaler Vorhof-Kammersukzession zu einer Deformierung des Kammerkomplexes mit hohem Abgang des Zwischenstückes (F. 36,1; ÜZ.: 0,60—0,62 Sekunden; Dauer der Systole 0,82—0,84 Sekunden).

II. Versuch vom 20. III. Frosch 87 g, Gehirn und Rückenmark ausgebohrt.

1 Minute nach der intravenösen Injektion von 0,5 mg Natriumfluorid trat bereits Sinusblock (6 : 1, 7 : 1, 6 : 1, 4 : 1) auf. Die Nachschwankung war steil positiv. Die ÜZ. blieb unverändert (0,20 Sekunden), die Systole war verlängert (0,90 gegen 0,61—0,62 Sekunden vorher). 2 Minuten p. i. Normalrhythmus (F. 42,8—44; ÜZ.: 0,20 Sekunden; Systole: 0,62—0,66 Sekunden; ZSt. gesenkt, NSch. negativ), dem unmittelbar darauf ein kompletter *a—v*-Block mit Sinusarrhythmie (*P—P*: 1,60—2,15—2,35—3,30—4,40) folgte. 2 Minuten später ($5^1/_2$ Minuten p. i.) *a—v*-Block mit einer Vorhoffrequenz von 42,8. Der *P*-Zacke folgte eine positive Nachschwankung. 8 Minuten p. i. 1 : 1-Rhythmus (F. 31,5), die Vorhofzacken sind monophasisch, die ÜZ. auf 0,52—0,55 Sekunden verlängert, die Systole verkürzt (0,45—0,48 Sekunden), die NSch. ist negativ. Bald darauf 2 : 1-*a—v*-Block (Vorhof F. 33,3), der in einen kompletten *a—v*-Block überging. Die Systole der übergeleiteten Schläge ist noch weiter verkürzt (0,34—0,38 Sekunden). Von der $6^1/_2$. bis zur 10. Minute p. i. abwechselnd inkompletter *a—v*-Block, 1 : 1-Rhythmus und längere Stadien von komplettem Block. In der 17. Minute 2 : 1-Sinusblock, der bis zur 20. Minute p. i. anhält, dann 2 Minuten dauernder *a—v*-Block, der durch einen inkompletten Block beendet wurde. In der 25. Minute langer, vollständiger Herzstillstand, dann 1 : 1-Rhythmus (F. 24,5; ÜZ.: 0,30 Sekunden; Systole: 0,55 Sekunden; ZSt. gesenkt, NSch. positiv). In der 37. Minute 1 : 1-Rhythmus (F. 25; ÜZ.: 0,36 Sekunden; Systole: 0,40—0,42 Sekunden). Die *S—T*-Strecke war tief negativ. In der 42. Minute Auftreten eines alternierenden Sinusrhythmus (2,40—1,32—2,20—1,32—2,20—1,32 usw.), der bald darauf in einen inkompletten *a—v*-Block überging. 1 Stunde nach der Injektion sind die Kammerkomplexe deformiert (siehe Abb. 7). Es traten jetzt Kontraktionsrückstände und Asystolien auf, die zuerst an der Basis links lokalisiert waren und sich dann gegen die Spitze ausbreiteten. Schließlich war die Herzoberfläche ganz höckerig, es bestand ein kompletter *a—v*-Block (mehr als 90 V_s ohne A_s).

Besprechung der Ergebnisse.

Im Gegensatz zu den Versuchen, die am isolierten Herzen mit Natriumfluorid und Calciumfluorid durchgeführt wurden, ist bei den Versuchen am Ganztier weitaus schwerer zu entscheiden, wie weit die Störungen der Herztätigkeit auf Störungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels oder auf Entkalkung zurückzuführen sind. Allein die Kongruenz mit den Ergebnissen am isolierten Froschherzen einerseits und die Ähnlichkeit mit dem Vergiftungsbild der MJE. andererseits erlaubt uns mit großer

Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß die Ausfallserscheinungen des Herzens nach Vergiftung mit Natriumfluorid zum großen Teil auf Störungen im Stoffwechselgeschehen bedingt sind. Die einwandfreie Beweisführung für diese Annahme muß jedoch späteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung.

1. Es wird über Versuche mit Natriumfluorid am isolierten Froschherzen (Mechanogramm von Vorhof und Kammer) und am Ganztier (Eg., Ableitung: Vorhof—Herzspitze) berichtet.

2. Bei einer Dosierung von 10 -20 γ NaF bzw. 10 γ CaF_2 traten beim isolierten Herzen nach einer verschieden langen Latenz Störungen in der Leitung zwischen Sinus und Vorhof einerseits, Vorhof und Kammer andererseits auf. Es war kein gesetzmäßiger Ablauf der Störungen zu beobachten, vielmehr änderten sich die verschiedenen Störungen (Sinus und $a-v$-Block, Luciani-Perioden usw.) in demselben Versuch fortwährend.

3. Aus den geringfügigen Kalkverlusten bei Anwendung der oben beschriebenen NaF-Dosen einerseits, dem Auftreten der Rhythmusstörungen des Herzens auch nach Zusatz einer gesättigten CaF_2-Lösung (10 γ) andererseits geht hervor, daß nicht die Entkalkung als Ursache anzusehen ist. Es wird ferner auf die Ähnlichkeit mit dem Vergiftungsbild bei MJE. am isolierten Froschherzen hingewiesen und daraus geschlossen, daß die Störungen im intermediären Kohlehydratstoffwechsel (Hemmung der Dephosphorylierung) maßgebend für die Ausfallserscheinungen sein dürften.

4. Nach subcutaner bzw. intravenöser Injektion von NaF traten am Ganztier nach einer verschieden langen Latenz Leitungsstörungen gleicher Art wie am isolierten Herzen auf. Daneben wurden besonders bei intravenöser Injektion lokale Kontrakturen in der Kammer beobachtet. Im Eg. wurden Änderungen der Vorhofzacke (monophasisches P), Verlängerungen der Überleitungszeit, verbreiterte und deformierte Anfangsschwankungen bzw. monophasische Kammerkomplexe, tiefe Senkung des Zwischenstückes und Veränderung der Nachschwankung (Negativwerden) beobachtet. Die Änderungen der Dauer der Systole war nicht einheitlich. In den meisten war die Systole gleich wie bei den Versuchen mit MJE. stark verkürzt, im Beginn der Wirkung hingegen verlängert.

5. Es wird aus der Ähnlichkeit der Versuchsergebnisse am Ganztier mit denen am isolierten Herzen einerseits, mit denen nach MJE.-Vergiftung andererseits geschlossen, daß auch in den Versuchen am Ganztier (Frosch) die Ausfallserscheinungen am Herzen durch Störungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels bedingt sind.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien.

Über die Wirkung von Natriumfluorid auf das Warmblüterherz.

Von

F. Gottdenker und C. J. Rothberger.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. VI. 1935.)

In einer früheren Arbeit wurden die Veränderungen der Herztätigkeit des Frosches nach Vergiftung mit Natriumfluorid beschrieben[1]. Es wurde besonders darauf hingewiesen, daß die beobachteten Erscheinungen* nicht auf eine Entkalkung infolge Bildung eines unlöslichen Fluorcalciumsalzes, sondern vor allem auf Störungen des Kohlehydratabbaues zurückzuführen sind. Auffällig war in diesen Versuchen die Ähnlichkeit mit der Monojodessigsäurevergiftung, wie sie an denselben Tieren von Goldenberg und Rothberger[2] u. a. beschrieben wurden. Es erschien uns wünschenswert, Versuche auch bei Warmblütern mit Natriumfluorid durchzuführen, zumal die Fluoridtherapie neuerdings in der Klinik Eingang zu finden scheint. Schon in der älteren französischen Literatur finden sich Angaben über Anwendung von Natriumfluorid bei der Behandlung von Zahnschmelzdefekten u. ä. m. In den letzten Jahren wurde vielfach über gute Erfolge bei Behandlung des Morbus Basedowii berichtet. Goldemberg[3] empfiehlt auf Grund von Tierversuchen, in denen er eine Grundumsatzsenkung nach Na F fand, alle zwei Tage 4—5 ccm einer 2%igen Na F-Lösung intravenös zu injizieren. Es werden 15 Injektionen verabreicht, dann wird die Kur nach einer 20tägigen Unterbrechung wiederholt. Eine Anzahl von Autoren, die die Angaben Goldembergs nachprüften, konnten sie bestätigen (Macchiovo[4], Orlowski[5] u. a. m.), andere hingegen sahen keine Erfolge. Purjesz und Mitarbeiter[6] fanden nach Fütterung von Hühnern mit Na F eine Anreicherung dieses Salzes in den Eiern. Nach Genuß solcher Eier wollen sie eine Besserung des Hyperthyreoidismus gesehen haben. Gorlitzer[7] empfiehlt bei Hyperthyreosen Vollbäder, denen auf 100 Liter Wasser

* Auftreten monophasischer Vorhof und Kammerkomplexe, Senkung des Zwischenstückes, Negativwerden der Nachschwankung, Verbreiterung und Deformierung der Anfangsschwankung, Verkürzung der Systole, ferner Leitungsstörungen zwischen Sinus und Vorhof, sowie diesem und Kammer (Sinusblock, *a*—*v*-Block, Wenckebach-Perioden usw.).

[1] Gottdenker, F. u. C. J. Rothberger: Arch. f. exper. Path. **179**, 24 (1935). — [2] Goldenberg, M. u. C. J. Rothberger: Z. exper. Med. **79**, 687 (1931); **93**, 302 (1934). — [3] Goldemberg, L.: J. Phys. et Path. gen. **28**, 556 (1930); Presse med. **1930**/II, S. 1751. — [4] Macchiovo, G.: Riforma med. **1932**, S. 1436. — [5] Orlowski, W.: Presse med. **1932**/I, S. 1013. — [6] Purjesz, B., L. Berkessy, Kl. Gönczi u. M. Kovacs-Oskolás: Arch. f. exper. Path. **176**, 578 (1934). — [7] Gorlitzer, V.: Ebenda **165**, 443 (1932); Med. Klinik **1932**/I, S. 717.

30 ccm konzentrierte Flußsäure zugesetzt wird. Lewy[8] beobachtete bei Mäusen eine bessere Ossifikation und ein stärkeres Wachstum bei Zufütterung von Natriumfluorid. Sharpless und Mc.Collum[9] fanden eine Abnahme des Fluoridgehaltes in den Zähnen von Ratten, die fluorarm ernährt wurden. Bei der histologischen Untersuchung wu den strukturelle Veränderungen an der Zahnwurzel und an der Pulpa (Proliferation der Kapillaren) gesehen. Schließlich wäre auch noch zu erwähnen, daß amerikanische Autoren nach Zusatz von Natriumfluorid zum Futter von Kühen bei diesen Auftreten eines Beriberi-ähnlichen Zustandes beobachteten. Über die Änderungen im intermediären Stoffwechsel nach Fluoridzufuhr werden wir später berichten.

Das Vergiftungsbild beim Warmblüter (Hund) wurde ebenso wie das des Kaltblüters zuerst von Tappeiner[10] beschrieben. Im Vordergrund des Vergiftungsbildes stehen die starken fibrillären Muskelzuckungen, Dyspnoe, Salivation. Ein ähnliches Bild wurde auch bei Vergiftungen des Menschen mit Fluorsalzen beschrieben.

Der leichteren Übersichtlichkeit wegen besprechen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen in fünf Abschnitten, und zwar: 1. Versuche am Ganztier, 2. Blutdruckversuche, 3. Versuche am Herz-Lungenpräparat des Hundes, 4. Vorhofstreifen, 5. Purkinje-Faden.

1. Versuche am Ganztier.

Wir haben 13 Versuche an Hunden und einen an der Katze gemacht, wobei das Herz in der üblichen Weise bloßgelegt war. Narkose mit Morphin-Pernocton*, nach der Angabe von Rein und Schneider[11]. Die Vagi wurden durchschnitten, das Ekg. zuerst von Anus und Ösophagus abgeleitet, dann, um einwandfreie Kurven zu erhalten, mit unpolarisierbaren Elektroden (Cu –Cu-Sulfat) in Längsableitung, wobei ein Docht über der oberen Thoraxapertur, der andere oberhalb des Zwerchfells lag. Die Dochte wurden außerdem mit Kochsalzwatte bedeckt, um das Austrocknen zu verhindern. Über die untere Elektrode muß das Perikard so zurückgenäht werden, daß die Herzspitze nicht an die Watte oder an den Docht anstoßen kann.

Das Natriumfluorid wurde meist in die Vena jugularis eingespritzt, nur je einmal in die Beinvene und in die Carotis herzwärts. Dosierung 25—70 mg/kg, meist 50—60 mg/kg. Bei kleineren Dosen wurde nach Bedarf nachgespritzt. Wegen der starken und langdauernden Wirkung auf die Atmung (heftige langanhaltende Dyspnoe auch bei verstärkter künstlicher Atmung), welche die Aufnahme des Ekg. oft unmöglich machte, wurde dann vor der Injektion der Truncus communis nach dem Abgang von der Aorta

* Der Firma Riedel-de Haën sind wir für die Überlassung größerer Versuchsmengen zu großem Dank verpflichtet.

[8] Lewy: Arch. of Otolaryng. **8** (1928). — [9] Sharpless, G. R. u. E. V. Mc. Collum: J. Nutrit. **6**, 163 (1933). — [10] Tappeiner, H.: Arch. f. exper. Path. **25**, 203 (1889). — [11] Rein, H. u. D. Schneider: Kliwo. **1934**/I, S. 870.

abgebunden, um das Gift nicht in das Zentralnervensystem gelangen zu lassen. Trotzdem ist in manchen Versuchen eine, wenn auch viel weniger heftige Dyspnoe aufgetreten.

Ergebnisse.

Der Versuchsverlauf ist so typisch und stimmt bei den einzelnen Tieren so überein, daß wir uns mit verhältnismäßig wenigen Versuchen begnügen konnten. Die kleinste von uns angewandte Menge (25 mg/kg) hatte keine deutliche Wirkung. Die größte Menge (70 mg/kg) führte sofort zu starker Dilatation des Herzens und zu heftiger, langanhaltender Dyspnoe, wobei die Lunge deutlich weniger aufgeblasen wurde. Nach $10^1/_2$ Minuten trat Kammerflimmern ein. 15 Minuten nach dem Tode war das Herz noch weich und stark gefüllt; nach weiteren 5 Minuten begann der linke Ventrikel sich zu kontrahieren; 25 Minuten nach dem Tode war er hart, der rechte Ventrikel ebenfalls geschrumpft.

Bei mittleren Dosen läßt sich der Verlauf in drei Abschnitte teilen, die auch beim Frosch angedeutet, aber nicht so ausgesprochen sind: 1. Anfangswirkung, 2. Intervall, 3. Endwirkung.

Die Anfangswirkung besteht in Dilatation und Dyspnoe; manchmal tritt Vorhofflimmern auf. Ist die Anfangswirkung wegen größerer Empfindlichkeit des Tieres oder wegen zu rascher Injektion sehr stark, so ist mit einem raschen Verlauf zu rechnen; man kann davon schon während der Injektion sich ungefähr eine Vorstellung machen.

Intervall. Die Anfangsschädigung scheint zurückzugehen und die Herztätigkeit ist, abgesehen von geringen Veränderungen des Ekg. und etwaigen Rhythmusstörungen, ziemlich unverändert.

Endwirkung. Plötzlich stellen sich wieder Dilatation und Arrhythmie ein, die meist in Verlangsamung, Sinusblock und einzelnen Extasystolen besteht. Darauf folgt bald ein kurzes Stadium extrasystolischer Tachykardie, die in Kammerflimmern übergeht. Bemerkenswerterweise geht aber dieses, was beim Hund selten ist und nur unter bestimmten Bedingungen vorkommt[12], bald vorüber; das Herz bleibt stehen (manchmal $a-v$-Block) oder es treten in größeren Zwischenräumen eigentümliche grobe Wellen auf, die von einem verbreiterten Kammerkomplex eingeleitet werden und am ehesten als Anfälle von Wühlen bezeichnet werden können. Zu dieser Zeit sind die Kammern auch noch mechanisch erregbar und jedes Beklopfen führt zu solchen wühlenden Bewegungen. Bald aber bleiben auch diese aus und sind dann auch mechanisch nicht mehr auslösbar. Manchmal kommen nach dem Wühlen noch einzelne träge Kammerkomplexe in großen Abständen. Wenn das Intervall sehr lang ist, kann das Flimmern auch ausbleiben und das Herz einfach stehenbleiben. Die Vorhöfe sind zu dieser Zeit schon gelähmt und es sind auch keine P-Zacken mehr zu sehen. Bemerkenswert ist, daß

[12] Rothberger: Erg. d. Phys. **31**, 711 (1931).

das Herz (offenbar infolge hochgradigen Sinusblocks) schon sehr langsam schlagen und das $P-R$-Intervall noch so gut wie normal sein kann.

Beim Beklopfen der Kammeroberfläche (zur Prüfung der mechanischen Erregbarkeit) haben wir eine eigentümliche Dellenbildung an der gedrückten Stelle gesehen, die so wie ein Fingereindruck bei Anasarka einige Zeit stehen blieb. Dies veranlaßte uns zur histologischen Untersuchung des Herzens, über die später berichtet werden soll.

Im Intervall zeigen sich fast immer faszikuläre Zuckungen, manchmal sogar heftiges Zittern der Bauchmuskulatur, und zwar auch bei Tieren, die von vornherein mit einem elektrischen Heizkissen bedeckt, also warm gehalten wurden.

Wir geben folgende Versuche als Beispiele:

14. II. 1935. Hund 6 kg. 1. Frequenz nach Ligatur der Hirnarterien 133. $S—T$ oberhalb der Nullinie. T negativ. $P—R$ 0,07 Sek. Kammerkomplex (KK.) 0,22 Sek. (Abb. 1a).

2. Nach 50 mg/kg NaF Dilatation und Spontanatmung. F.: 115. $S—T$ in der Nullinie. T tief negativ (Abb. 1b). Im folgenden bezeichnen die Zahlen an erster Stelle die Minuten nach der Injektion.

3. 5 Min. F.: 135, bald auf 145 steigend, T hoch positiv (Abb. 1c).

4. 28 Min. F.: 70; Anfangsschwankung klein, tief gespalten, $S—T$ hoch, T spitz positiv (Abb. 1d).

5. 30 Min. F.: 55, Ekg. im Wesen wie oben, $P—R$ verlängert, KK. 0,28 Sek. (Abb. 1e).

6. 31 Min. Ekg. vom Linkstypus, $P—R$ verlängert (0,12 Sek.) (Abb. 1f). Nun besteht eine Arrhythmie ohne Veränderung der einzelnen Ekg. Die folgenden Zahlen geben die aufeinanderfolgenden Intervalle an (Sek./100): 202, 100, 142, 112, 195, 108, 176, 136, 186, 108.

32 Min.: 182, 115, 165, 139, 140, 138, 134.

33 Min.: 200, 105, 104, 206, 103, 105, 103, 105, 186, 109.

35 Min.: 192, 102, 104, 178, 125, 118, 195, 106, 109, 144, 128, 117, 111, 106, 128.

36 Min.: 113, 113, 110, 117, 142, 115, 110, 110, 110, 110, 110, 112, 112.

36 Min.: 113, 113, 110, 117, 142, 115, 110, 110, 110, 110, 112, 112, 108, 115, 144, 112.

38 Min.: 118, 120, 120, 161, 121, 122.

40 Min.: 212, 158, 138, 160, 140, 160, 240, 120 (3×70, 2×80, 2×70, 2×80, 2×70, 2×80, 3×80).

42 Min.: 115, 113, 115, 118, 192, 140, 118.

43 Min.: 132, 230, 143, 240, 122, 132, 223.

46 Min.: (Frequenz etwa 50) 118—120 regelmäßig.

48 Min.: 119, 119, 119, 119, 119, 224, 119.

52 Min.: 113—119. Beginnende Umformung des Kammer-Ekg.

56 Min.: 122, 120, 119, 112, 210, 122, 120, 122 usw. (Abb. 1g).

59 Min.: 130, 130, 128, 130, 130. Breite Ekg. vom R-Typus, KK. 66 (Abb. 1i).

61 Min.: 124, 124, 128, 252, 130, 126. Dieselbe Form aber breiter und plumper.

66 Min.: 258; dieselbe Form, kleiner, KK. 70 (Abb. 1k).

72 Min.: Nach einem Stillstand von mehr als 24 Sek. 1 KK. mit drei negativen Phasen; Dauer 1 Sek. (Abb. 1l).

Dieser Versuch ist ein gutes Beispiel für den Verlauf bei langem Intervall. Die Arrhythmie beginnt 31 Min. nach der Injektion, nachdem schon vorher die Frequenz von 133 (vor der Injektion) erst auf 70, dann

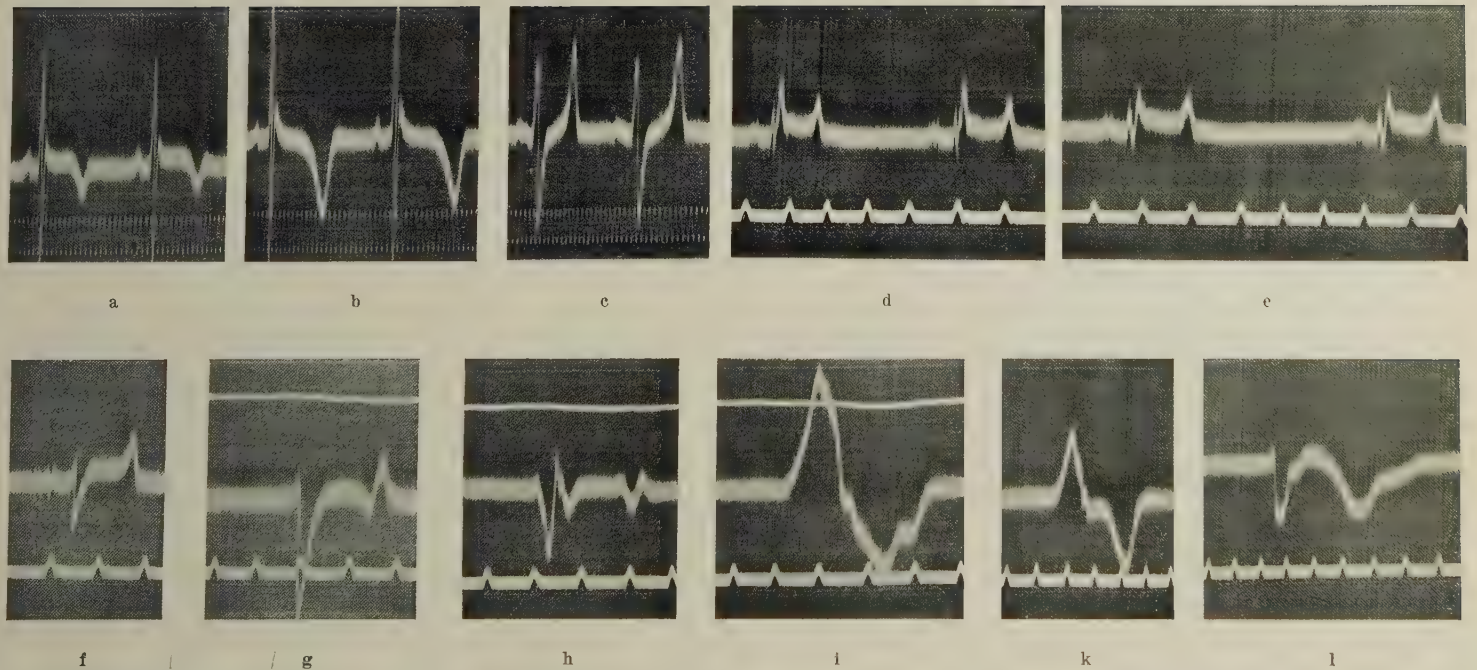


Abb. 1. Versuch vom 14. II. 1935. a) F.: 133, $P-R$: 0,07″, KK.: 0,22″. b) Nach 50 mg/kg NaF. F.: 115, Dilatation, Spontanatmung. KK.: 0,30″. c) 5′ nach Injektion. F.: 135, KK.: 0,22″. d) 28′ nach Injektion. F.: 70, $P-R$: 0,11″, KK.: 0,27″. e) 30′ nach Injektion. F.: 55, $P-R$: 0,10″, KK.: 0,28″. f) 31′ nach Injektion. $P-R$: 0,12″, KK.: 0,30″. g) 56′ nach Injektion. Obere Linie Vorhofsuspension, KK.: 0,45″. h) 58′ nach Injektion, KK.: 0,50″. i) 59′ nach Injektion, KK.: 0,66″. k) 1 Std. 6 Min. nach Injektion. F.: 23, KK.: 0.70″. l) 1 Std. 12 Min. nach Injektion. Auf $^{6}/_{10}$ verkleinert.

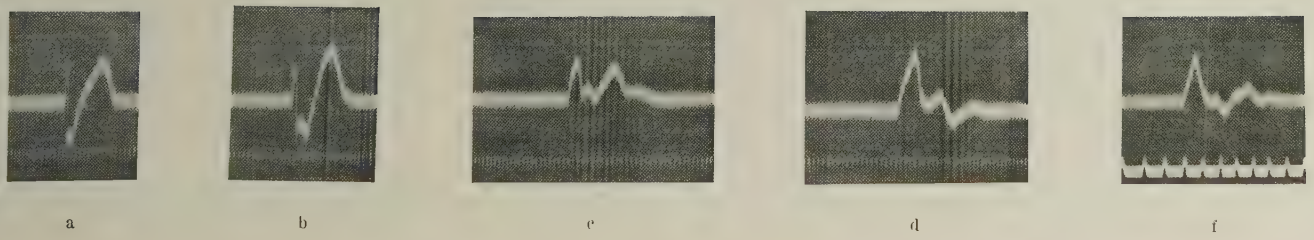
auf 55 gefallen war. In der Zeit von 31–58 Min. nach der Injektion sehen wir Linksformen, die sich nur wenig ändern. Zur Zeit 31 ist vor jedem Kammerkomplex eine *P*-Zacke zu sehen, und zwar ist die Überleitungszeit verlängert (von 0.07 auf 0,12 Sek.). In den langen Pausen ist kein *P* zu sehen. Die gleichzeitig aufgenommene Vorhofsuspensionskurve zeigt deutliche Ausschläge, aber nur dort, wo auch *P*-Zacken zu sehen sind, also unmittelbar vor den Kammerkomplexen. Zur Zeit 48 werden die *P*-Zacken immer kleiner und rücken hart an die Anfangsschwankung heran, wobei der Kammerteil immer noch die Linksform mit hoher spitzer Nachschwankung aufweist. 4 Min. später (Zeit 52) ist kein *P* mehr zu sehen und die Suspensionskurve zeigt gleichzeitig mit der Anfangsschwankung eine deutliche Erhebung, doch läßt sich zur Zeit 56 mit einer dünnen Suspensionsfeder immer noch eine präsystolische Erhebung nachweisen; dann wird auch diese immer undeutlicher. Jedenfalls kann man sagen, daß während der Arrhythmie ein supraventrikulärer Reizursprung vorhanden ist, und zwar offenbar im Sinusknoten. Die ersten Intervalle zeigen beträchtliche Schwankungen und lassen sich nur stellenweise auf einen Sinusblock 2 : 1 zurückführen, wobei es immer noch fraglich ist, ob wir das Grundintervall von etwa 100 nicht auch schon durch einen Sinusblock zu erklären haben. Deutlich wird der Sinusblock erst 40 Min. nach der Injektion, wo sich die Intervalle zwanglos in Vielfache von 70—80 teilen lassen; selbst diese Schwankungen des errechneten Grundrhythmus sind für ein Hundeherz nach Vagotomie ungewöhnlich groß. Bemerkenswert ist, daß zu dieser Zeit das *P*—*R*-Intervall nur wenig verlängert ist.

Veränderungen, die auf intraventrikuläre Leitungsstörungen hinweisen, beginnen schon 28 Min. nach Injektion, gehen aber dann wieder zurück und zeigen sich erst 56 Min. nach Injektion in einer Aufwärtswölbung des Zwischenstückes; wenn es einmal so weit ist, pflegt das Endstadium in wenigen Minuten abzulaufen.

Wie verschieden die Reaktion auf gleichgroße Dosen sein kann, zeigt schon der nächste Versuch (16. II. 1935).

Der Hund war um die Hälfte schwerer (9 kg) und erhielt ebenfalls 50 mg/kg. Nach 5 Min. stellte sich bei vorübergehender Dilatation des Herzens heftiges Zittern der Bauchwand ein und das Ekg. zeigte ein hochstehendes Zwischenstück mit großer, spitzer Nachschwankung. 18 Min. später folgte ein kurzer Anfall von extrasystolischer Kammertachykardie, der in Flimmern überging. Nach weiteren 4 Min. stand das Herz still. Auf einzelne mechanische Reize (Beklopfen) stellten sich träge, längerdauernde Schwankungen ein, die von einem breiten, extrasystolischen Kammerkomplex eingeleitet wurden und dann auch ohne Reizung in längeren Zwischenräumen auftraten, bis das Herz dann endgültig stillstand.

Der Versuch vom 19. II. 1935 (Abb. 2) zeigt gut die Verbreiterung der Anfangsschwankung und ($28^1/_2$ Min. nach Injektion) einen spontanen Anfall von Herzwühlen, der durch einen Rechtskomplex eingeleitet wird. Über das Verhalten der Dauer des Kammerteiles (KK.) möge Tabelle 1 Aufschluß



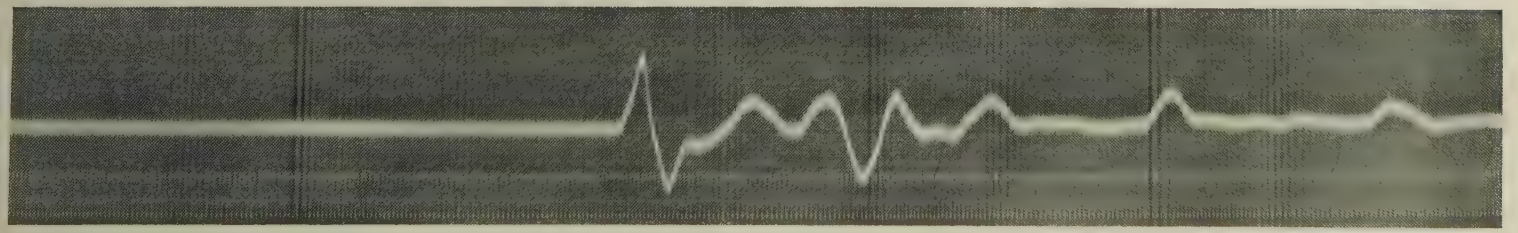


Abb. 2. Versuch vom 19. II. 1935. a) 22′ nach 50 mg/kg Na F: Intervall: 1,66—1,76″, KK.: 0,23″. b) 23′ nach Injektion. Intervall: 2,20—2,84″, KK.: 0,28″. c) 25′ nach Injektion. Intervall: 3,62″, KK.: 0,36″. d) $25^1/_2$′ nach Injektion. Intervall: 3,80″, KK.: 0,41″. e) (lange Kurve unten) $28^1/_2$′ nach Injektion. Spontanes Wühlen. f) (kurzes Stück rechts oben) $31^1/_2$′ nach längerem Stillstand, KK.: 1.15″. Auf $^6/_{10}$ verkleinert.

Tabelle 1.

Versuch vom 14. II. 1935		Versuch vom 19. II. 1935		Miki	
Intervall	KK.	Intervall	KK.	Intervall	KK.
vorher		vorher		42	24
45	22	24	14	45	24,5
nach NaF		nach NaF		50	26
52	30	28	16	72,5	39
44	22	30	16	83	40
85	27	166—176	23	73—162	31—33,5
110	28	220—284	28	100—103	31,5
108—176	30	278—298	32	158	42
120	45	362	36	190	41
120	50	380	38	192	45
130	66	426 (*R*-Typ)	40	242	53 (Linksform)
258	70	1250	105	274	42
2400	100			300	52 (Rechtsform)
				334	41
				400	41,5
				502—518	44
				634	43
				666	46

geben, in der wir die Werte aus zwei Versuchen mit den von Miki[13] in unserem Institut beim Hunde gewonnenen vergleichen.

Die längeren Intervalle wurden von Miki durch Anlegen der Erlanger-Klemme (kompletter Block) gewonnen, das Intervall 100–103 bestand bei einer a—v-Dissoziation durch hohen Vagustonus. Es besteht keine strenge Abhängigkeit des KK. von der Länge des Intervalles, und zwar wie Miki hervorhebt, besonders bei Dissoziation, also bei langen Intervallen. Es scheint, daß beim Hund der KK. höchstens 53 Sek./100 lang sein kann. Demnach sind im Versuch vom 14. II. die KK. bei Intervallen von 120 sicher schon verlängert, wobei wir die beiden letzten Werte beider Versuche (Intervall 2400 und 1250) als ganz ungewöhnlich beiseite lassen wollen. Trotzdem kommen auch bei NaF, so wie bei Monojodessigsäure verkürzte KK. vor.

So sind im zweiten der oben angeführten Versuche (19. II.), wo ebenfalls 50 mg/kg gegeben wurden, die KK. 23 Sek./100 (Intervall 166—176) und die drei folgenden sicher zu kurz, dann werden sie verhältnismäßig länger.

Der Versuch an der Katze (2,8 kg) zeigte nichts besonderes. Nach 60 mg Dilatation, nach $10^1/_2$ Min. starke Verlangsamung. Nach weiteren 90 mg wieder Dilatation, einzelne Extrasystolen, Dyspnoe, Brechbewegungen und Bronchialkrampf (die Lunge kollabierte durch längere Zeit nicht bei Aussetzung der künstlichen Atmung). Das Ekg. war aber 84 Min. nach der Injektion noch ziemlich unverändert.

[13] Miki: Z. exper. Med. **27**, 323 (1922).

In den beschriebenen Wirkungen zeigt sich eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit denen der Monojodessigsäurevergiftung, und zwar langanhaltende, heftige Dyspnoe auch bei Verstärkung der künstlichen Atmung. Plötzliches Auftreten von Block (bei MJE. $a-v$-Block, bei NaF mehr Sinusblock). Vorübergehendes Kammerflimmern, was beim Hund ganz ungewöhnlich ist, dann lange Kammerstillstände. Auch in der Dosierung stehen sich die beiden Gifte nahe: Lundsgaard[14] hatte 50 mg/kg angegeben, Goldenberg und Rothberger[15] haben anfangs 50–100, dann aber 20–50 mg/kg gegeben. Übereinstimmend ist auch das Eintreten der Kontraktur nach dem Herzstillstande, nur daß sie bei MJE schneller und viel energischer sich einstellt als bei NaF. Auch bei MJE gehen die Erscheinungen nach kleinen Dosen zurück, während bei großen der Verlauf in wenigen Minuten abspielt; aber auch bei MJE. kann die Dauer des Verlaufes trotz gleicher Dosierung sehr verschieden sein. Das Ekg. zeigt nach MJE. vor allem tiefe Senkung des Zwischenstückes ($S-T$), die Anfangsschwankung ist gewöhnlich erst bei den letzten Schlägen verbreitert, kann aber auch dann schmal bleiben. Die Systole (KK.) wird zuerst verlängert, dann verkürzt. Die Skeletmuskulatur wird nur dann starr, wenn sie faradisch gereizt wird.

Das NaF zeigte aber in unseren Versuchen noch andere Wirkungen, wie insbesondere in Parallele zu MJE. noch weiter untersucht werden müssen.

Wir haben bereits erwähnt, daß wir am Schluß des Versuches bei Beklopfen der stillstehenden Kammer eine Dellenbildung beobachteten, die an das Stehenbleiben des Fingerdruckes bei Hautödem erinnerte. In einem Versuch am Herz-Lungenpräparat sahen wir am Schluß Bläschen unter dem Epikard sich ausbilden und die mikroskopische Untersuchung ergab auch, daß das Epikard deutlich abgehoben war. Ein Ödem der Herzmuskulatur war nicht zu sehen, dagegen kommt Lungenödem häufiger vor.

Die Dyspnoe ist sicher zum Teil zentralen Ursprungs, d. h. sie entsteht durch heftige Erregung des Atemzentrums, nach Ligatur der Hirnarterien durch Erregung der spinalen Zentren. Aber die Atmungswirkung beschränkt sich nicht darauf; die Lungen werden starr, sie kollabieren oft lange nicht bei Aussetzung der künstlichen Atmung. Die mikroskopische Untersuchung ergab nun überraschenderweise multiple und beträchtliche perivaskuläre und peribronchiale Blutungen, zum Teil aber auch Ödem.

Die Trennung des Verlaufes in drei Stadien ist vielleicht nur eine Frage der Konzentration. Bei der Injektion in die Jugularis bekommt das Herz das Gift in größter Konzentration, daher die primäre Wirkung; sie ist entschieden geringer, wenn in die Beinvene oder langsam in die Carotis herzwärts eingespritzt wird. Ist das NaF dann gleichmäßig mit dem Blut vermischt, so entsteht das Intervall und schließlich sowie bei MJE. nach oft längerer Zeit die Endwirkung.

---

[14] Lundsgaard: Biochem. Z. **220**, 18 (1930); **227**, 51 (1930); **230**, 10 (1931); **233**, 322 (1931). — [15] Goldenberg, M. u. C. J. Rothberger: Exper. Med. **85**, 315 (1932).

2. Blutdruckversuche.

Die Versuche wurden an Katzen in Pernoctonnarkose (0,5 ccm/kg verteilt auf mehrere subcutane und intramuskuläre Depots) durchgeführt. Der Druck wurde in einer Carotis gemessen.

Nach einer Dosierung von 50 mg kg Na F sank der Blutdruck innerhalb von etwa 10 Min. allmählich auf Null ab. Das Herz war maximal dilatiert, es traten a—v-Leitungsstörungen, Kammerextrasystolen und schließlich Kammerflimmern auf. Bei kleineren Dosen (20 mg/kg Na F) ist der Druckabfall geringer und setzt erst nach längerer Latenzzeit ein, z. B. im Versuch vom 9. VIII. 1934:

Katze 3,200 g. Nach 60 mg Na F sinkt der Blutdruck innerhalb von 12 Min. von 140 mm Hg auf 90 mm Hg und in weiteren 5 Min. auf 80 mm Hg ab.

Daneben wurde auch bei Katzen Auftreten von Salivation, fibrillären Muskelzuckungen, Spontanatmung bei künstlich beatmeten Tieren und schließlich bei manchen Tieren Auftreten von Lungenödem beobachtet.

3. Untersuchungen am Herz-Lungenpräparat nach Starling.

Es wurden zu diesen Versuchen 12—14 kg schwere, zumeist männliche Hunde verwendet, die entweder mit Morphin-Chloralose oder mit Morphin-Pernocton in der von Rein und Schneider[11] angegebenen Dosierung narkotisiert wurden. Die Blutspenderhunde wurden gewöhnlich 1—2 Stunden vor Beginn des Versuches, in 2 Versuchen etwa 6 Stunden und in 1 Versuch am Tage vorher ausgeblutet. In den meisten Versuchen wurde das Blut defibriniert und wiederholt (bis zu 20mal) durch Gaze filtriert. In einigen Versuchen haben wir zur Gerinnungshemmung Germanin verwendet (1 g für je 10 kg Tier in etwa 50 ccm redestilliertem Wasser gelöst und langsam intravenös infundiert). Wohl war in letzteren Versuchen das Ausmaß der subepi- und subendokardialen Blutungen weitaus geringer, doch war die toxische Wirkung in manchen Fällen so groß, daß wir von der weiteren Verwendung von Germanin Abstand nahmen. Die Präparation erfolgte in der üblichen Weise. Da jedoch bei der Unterbindung der Aorta nicht selten noch eine zentrale Lücke bleibt, durch die Blut in das Abdomen verloren geht, haben wir gleich nach den ersten Versuchen eine Schraubenklemme angewendet, welche die Aorta flach zusammendrückt, wodurch der Verschluß vollkommen dicht wird. Es war uns entgangen, daß dies schon von Müller, Salomon und Zuelzer[16] angegeben worden ist. Das Minutenvolumen betrug bei einem peripheren Widerstand von 50—60 mm Hg 350—450 ccm. Zur Registrierung des Koronarausflusses verwendeten wir die Tamponkanüle und die Ausflußschreibung nach Rössler. Daneben wurde noch der Aortendruck geschrieben. Es wurden im ganzen 17 derartige Versuche durchgeführt.

---

[16] Müller, Salomon u. Zuelzer: Z. exper. Med. **73**, 1 (1930).

In drei weiteren Versuchen wurde auf die Bestimmung des Koronarausflusses verzichtet, hingegen wurden die Vorhofdrucke in der üblichen Weise (Dobrowolsky[17], Goldenberg, Gottdenker und Rothberger[18] u. a. m.) aufgezeichnet und gleichzeitig an den Wassermanometern abgelesen.

Das Natriumfluorid wurde als 4%ige Lösung in der Dosierung von 10—30 mg/kg, gewöhnlich aber 25—30 mg/kg in den venösen Zuführungsschlauch gespritzt.

Ergebnisse.

Nach einer Vorperiode von 15—78 Min. — gerechnet vom Zeitpunkt des Einbringens der Koronarkanüle — wurde die NaF-Vergiftung durchgeführt. Noch während der Injektion kam es zu einer deutlichen Dilatation des Herzens, die einzelnen Kontraktionen wurden schwächer. Wurde das NaF zu rasch injiziert, wie es z. B. im Versuch vom 26. XI. 1934 der Fall war, so kam es zu einer mächtigen Herzerweiterung, gleichzeitig sank der Druck in der Aorta auf Null ab und weder aus der Koronarkanüle noch aus dem linken Herzen floß Blut aus. Doch auch in diesen ganz seltenen Fällen erholte sich das Herz spontan und schlug vorerst einige Zeit vollkommen normal; dann dilatierte es sich wieder, es traten Kammerextrasystolen, a—v-Block, ventrikuläre Leitungsstörungen und schließlich Kammerflimmern auf. Auch hier finden wir also die 3 Stadien der NaF-Vergiftung wieder. Das gleich nach dem Tode ganz schlaffe Herz kontrahierte sich allmählich und war etwa 30—60 Min. nach dem Herzstillstand klein, hart, die Oberfläche des linken Herzens glatt, die des rechten stark gerunzelt. In einigen Versuchen haben wir (zu anderen Zwecken) das noch schlaffe Herz nach Abbindung der großen Gefäße ziemlich stark mit Formalin gefüllt und in Formalin eingesetzt. Am nächsten Tage war der rechte Ventrikel kontrahiert und die Oberfläche stark gerunzelt, was sonst nicht vorkommt.

Der Koronarausfluß nahm während bzw. unmittelbar nach der Injektion zu, um dann allmählich bis um 50% und mehr abzunehmen, wobei der nach Absinken des Aortendruckes erhobene Wert nicht mehr berücksichtigt wurde (s. Tabelle 2). Dieses Verhalten der Koronargefäße ist um so bemerkenswerter, als bei insuffizienten Herzen, besonders bei starker Dilatation der Koronarausfluß bedeutend zu sein pflegt und am Starlingschen Herz-Lungenpräparat im allgemeinen mit steigernder Versuchsdauer infolge Nachlassens bzw. Verlustes des Eigentonus der nicht mehr zentralregulierten Gefäße zunimmt (s. Versuche vom 24. V. 1935 und 31. V. 1935 in Tabelle 2). Dazu kommt noch, daß die Atmungsfunktion der Lunge im Verlauf des Versuches immer schlechter wird und die dadurch bedingte Asphyxie die Koronargefäße ebenfalls erweitert.

[17] Dobrowolsky, N.: Arch. int. de Pharm. et Ther. **45**, 428 (1933). — [18] Goldenberg, M., F. Gottdenker u. C. J. Rothberger: Arch. f. exper. Path. **176**, 653 (1934).

In drei Versuchen haben wir am Herz-Lungenpräparat den Druck im rechten und linken Vorhof, den Truncusdruck und das Minutenvolumen vor und nach der Vergiftung mit 25 mg/kg Natriumfluorid registriert. Schon während der Injektion begann gleichzeitig mit der Dilatation des Herzens der Druck im linken Vorhof bei Gleichbleiben der anderen Komponenten anzusteigen. Er kann bei noch fast unverändertem Minutenvolumen und Truncusdruck um mehr als das Siebenfache ansteigen, während gleich-

Tabelle 2.

Versuch vom 12. XI. 1934		Versuch vom 22. XI. 1934		Versuch vom 26. XI. 1934		Versuch vom 24. V. 1935		Versuch vom 31. V. 1935	
Zeit	Co. M. V. in ccm	Zeit	Co. M. V. in ccm	Zeit	Co. M. V. in ccm	Zeit	Co. M. V. in ccm	Zeit	Co. M. V. in ccm
0— 3	72	0— 4	108	0— 5	106	8—10	83	12—15	150
3— 5	67	4— 9	108	5—10	106	10—20	71	15—25	138
5— 8	67	9—14	100	10—15	144	20—30	81	35—35	140
8—11	70	14—19	100	15—20	160	30—40	131	35—45	188
12—14 Inj. von 25 mg NaF/kg		21—22 Inj. von 30 mg NaF/kg		20—25	125	40—50	154	45—55	228
				25—27 Inj. von 30 mg NaF/kg		50—60	143	55—65	252
14—17	64,5	22—27	106			60—70	135	65—75	238
17—20	60,0	27—32	90	Herzstillstand bis 31		$75^1/_2$ Inj. von 30 mg NaF/kg		75—78	230
20—23	60,0	32—37	67,2					78 Inj. von 30 mg NaF/kg	
23—26	46,0	37—51	27,0	31—36	134	$75^1/_2$—79	156		
26—29	45,0			36—41	96	79—83	94	78—80	224
29—32	48,0			41—46	72	83—84	80	80—83	182
32—38	48,0			46—54	49	84—87	61	83—85	102
38—48	46,0			54—59	23				
48—56	42,0								

zeitig der Druck im rechten Vorhof um weniger als das Doppelte zunahm. Erst bei einem außerordentlichen hohen Druck im linken Vorhof (mehr als das Zehnfache des Ausgangsdruckes) sinkt das Minutenvolumen auf Null ab, gleichzeitig steigt auch der Druck im rechten Vorhof auf etwa das $6^1/_2$fache des Ausgangswertes.

Ein derartiger Versuch wird am besten durch folgendes Beispiel veranschaulicht:

Versuch vom 16. I. 1935. Hund 13 kg, Morphin-Pernoctonnarkose. Präparation in der üblichen Weise. Bei einem peripheren Widerstand von 64 mm Hg und einem Minutenvolumen von 450 ccm ergibt die erste Ablesung einen Druck von 8,5 mm im linken und 7,5 mm im rechten Vorhof. $3^1/_2$ Min. später sind die Drucke in beiden Vorhöfen gleich (5 mm). Es wurden unmittelbar darauf innerhalb von $1^1/_2$ Min. 325 mg NaF (25 mg/kg) als 4%ige Lösung durch den Zuführungsschlauch injiziert. Schon während der Injektion stieg der Druck im linken Vorhof vorübergehend auf 12 mm bei unverändertem Druck im rechten an. 3 Min. nach der Injektion betrug der Druck im linken Vorhof 7,5 mm, im rechten 5,5 mm. Das weitere Verhalten der Vorhofdrucke ergibt sich aus der Tabelle 3. Vergleicht man das Verhalten des Minutenvolumens und des Aortendruckes mit dem der Vorhofdrucke (siehe Abb. 3), so zeigt es sich, daß zur Zeit des starken Druckanstieges im linken Vorhof bei noch

fast unverändertem im rechten (37 mm gegen 9 mm rechts; $15^1/_2$ Min. nach der Injektion) der Druck in der Aorta unverändert und das Minutenvolumen allmählich von 450 auf 354 ccm abgesunken war. Dann sank das Minutenvolumen schlagartig auf Null ab (18.5 Min. p. i.), der Truncusdruck war noch unverändert, die Vorhofdrucke waren beiderseits stark angestiegen, links mehr als rechts (51 mm gegen 32 mm rechts). 1 Min. später begann auch der Aortendruck abzusinken und die Drucke in beiden Vorhöfen glichen sich aus (38 mm). Das Herz war stark dilatiert, es trat zuerst *a*—*v*-Block, dann Kammerflimmern auf.

Die Lunge wurde in der Weise in Mitleidenschaft gezogen, daß sie im Intervall nach dem Aufblasen schlecht kollabierte und polsterartig, manchmal ungleichmäßig gedunsen erschien. Zu dieser Zeit nahm die rück-

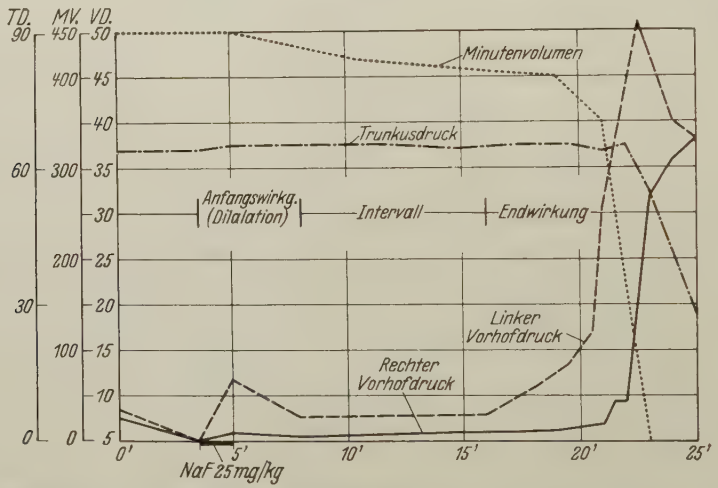


Abb. 3. Versuch vom 16. I. 1935. Herz-Lungenpräparat nach Starling. Ordinate: *TD* = Truncusdruck; *MV* = Minutenvolumen; *VD* = Vorhofdruck. --- Druck im linken Vorhof; — Druck im rechten Vorhof; ···· Minutenvolumen; -·-· Truncusdruck.

fließende Blutmenge ab, so daß der Blutvorrat immer geringer wurde. Die scheinbar verlorene Blutmenge war in der Lunge. Kam es dann zu Lungenödem, so wurde der Blutverlust so bedeutend, daß man oft gezwungen war,

Tabelle 3.

Zeit	Vorhofdruck		Zeit	Vorhofdruck	
	links	rechts		links	rechts
4^h 18′	$8^1/_2$	$7^1/_2$	36	11	6,0
22	5	5	$37^1/_2$	13,5	6,5
22—$23^1/_2$	Injektion von 25 mg NaF/kg		$38^1/_2$	17	7,0
			$39^1/_2$	28,5	9,0
	12	6	40	37	9,0
$26^1/_2$	7,5—8	5,5	41	51	32
34	8,75	6,0	42	40	36
			43	38	38

den Versuch vor Eintritt der Endwirkung am Herzen abzubrechen. In einem Versuch (24. I. 1935) hatten wir in einer in den Saugweg eingeschalteten Woulffschen Flasche 350 ccm Ödemflüssigkeit aufgefangen. Auf die dadurch bedingte hochgradige Eindickung des Blutes werden wir in einem anderen Zusammenhang noch zurückkommen.

4. Wirkung auf das Vorhofstreifenpräparat.

Diese Versuche wurden an Meerschweinchen und an Kaninchen durchgeführt. Nach Tötung durch Nackenschlag wurde das Herz möglichst rasch freigelegt und ein Faden um die V. cava sup. nahe ihrer Einmündung in den Vorhof geschlungen. Dann wurde das Herz herausgeschnitten und eine Ligatur am Margo obtusus an der Vorhof-Kammergrenze gesetzt. Der zwischen den zwei Ligaturen sich ausspannende Muskelstreifen wurde herausgeschnitten und in 40 ccm sauerstoffdurchperlter Soejima-Lösung suspendiert. Das NaF wurde als 3%ige Lösung zugesetzt.

In diesen Versuchen zeigte es sich, daß deutliche Wirkungen erst nach Zusatz von 5 mg NaF zur Nährlösung erzielt werden konnten. Das sind NaF-Mengen, durch die — wenn man das lösliche Calciumfluorid mit in Rechnung zieht — der Calciumgehalt in 40 ccm Nährlösung von 4,96 mg $Ca^{\cdot\cdot}$ auf 2,70 mg $Ca^{\cdot\cdot}$ herabgesetzt wird; mit anderen Worten die 30 mg% $CaCl_2$ enthaltende Soejima-Lösung wird auf eine 18,55%ige reduziert. Bedenkt man, daß der Calciumgehalt nach den Untersuchungen von Pohle[19] auf ein Dreißigstel herabgesetzt werden muß, ehe beim Kaltblüter diastolischer Herzstillstand herbeigeführt werden kann und daß weiter schon durch geringen Phosphatzusatz die Kalkmenge noch weiter gesenkt werden kann, so dürfte auch in diesen Versuchen wohl der Schluß berechtigt sein, daß die Ausfallserscheinungen, und zwar Vergrößerung der Hubhöhen ohne Verlangsamung, Auftreten von Arrhythmien, die auch nach Wechsel der Nährlösung weiter bestehen bleiben, nicht auf eine Entkalkung zu beziehen sind.

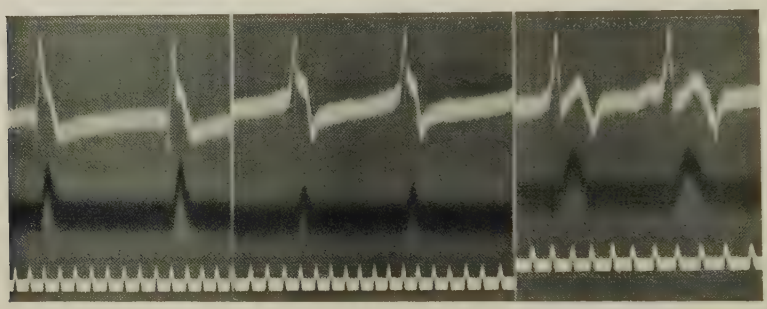
5. Versuche an Purkinje-Faden.

Die Versuchsanordnung war so, wie sie zuletzt von Goldenberg und Rothberger[20] beschrieben wurde. Die Hunde wurden entweder kurz vor dem Versuch getötet oder wir verwendeten Herzen von Tieren, denen Blut für ein Herz-Lungenpräparat entnommen worden war. Da der Versuch oft nicht unmittelbar an die Blutentnahme angeschlossen werden konnte, mußte das Herz $^1/_2$ Tag oder über Nacht auf Eis gehalten werden. Auch die diesen Herzen entnommenen Purkinjefäden schlugen gut, mußten aber meist (etwa $^1/_2$ Stunde nach dem Einspannen) durch etwas Adrenalin angeregt werden.

[19] Pohle, K.: Arch. f. exper. Path. **178**, 109 (1935). — [20] Goldenberg, M. u. C. J. Rothberger: Pflügers Arch. **235**, 597 (1935).

Das Elektrogramm wurde in der bereits beschriebenen Weise von beiden Enden des Fadens mit unpolarisierbaren Elektroden (Platin-Silber) abgeleitet. Daneben wurde auch die Suspensionskurve aufgenommen. Für die Deutung unklarer Kurven ist das Eg. oft entscheidend, besonders, wenn die Ausschläge der mechanischen Kurve schon klein geworden sind. Das NaF setzten wir in 4%iger Lösung zu; wir fanden bald, daß 30 mg NaF zu 50 ccm Soejima-Lösung zugesetzt, die richtige Dosierung gibt.

Da wir das Eg. nicht ableiten konnten, solange der Faden sich in Flüssigkeit befand, wurde diese, nachdem vorher die mechanische Kurve des in Flüssigkeit befindlichen Fadens aufgenommen worden war, abgelassen. Nach Aufnahme des Eg. wurde frische Soejima-Lösung wieder eingefüllt



a b c

Abb. 4. Versuch vom 28. I. 1935. Purkinje-Faden (vorher $^1/_2$ Tag auf Eis). a) Normal Frequenz: 36, Dauer des Eg.: 0,32″. b) 5′ nach 30 mg NaF. Frequenz: 40, Eg.: 0,40″. c) 26′ nach NaF-Zusatz. Frequenz: 53, Eg.: 0,57″. Auf $^2/_3$ verkleinert.

und 30 mg NaF zugesetzt, so daß der Faden mit Ausnahme der kurzen Zeit, in der das Eg. aufgenommen wurde, sich immer unter dem Einfluß von 30 mg NaF befand.

Ergebnisse.

Nach NaF pflegt der Rhythmus sich vorübergehend zu beschleunigen, dann nimmt die Frequenz ab, die Ausschläge der mechanischen Kurve werden kleiner und der Faden gerät in eine mäßige Kontraktur. Oft stellen sich Bigeminie, Alternans, vor allem aber mit großer Regelmäßigkeit Interferenzen ein, die bis zum Schluß bestehen bleiben und durch Auswaschen nicht zu beheben sind.

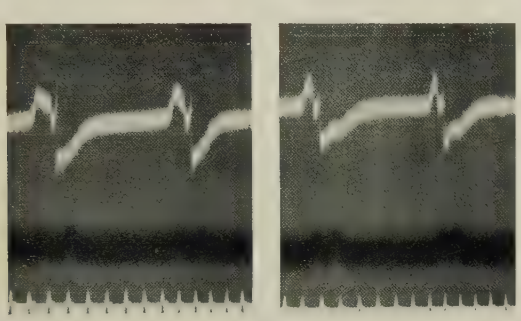
Die Angaben bezüglich der Frequenz und der Größe der mechanischen Ausschläge machen wir aber nur mit Vorbehalt, wenigstens für den ersten Teil des Versuches, und zwar aus folgenden Gründen: 1. weil beide sich nach dem Ablassen der Flüssigkeit ändern können (s. Goldenberg und Rothberger[21]), 2. weil die Frequenz noch während der Aufnahme des Eg.

[21] Goldenberg, M. u. C. J. Rothberger: Z. f. d. ges. exper. Med. **30**, 508 (1933).

etwas abnehmen kann, wahrscheinlich deshalb, weil in der feuchten Kammer der ausgespannte Faden abgekühlt wird und 3. weil im längeren Verlauf Frequenz und Ausschlagsgröße sich ändern können, auch wenn nichts geschieht.

Das Eg. zeigt interessante, im einzelnen derzeit allerdings noch nicht recht deutbare Änderungen, von denen die Verbreiterung (Versuch vom 9. I., 28. I. 1935) noch am ehesten verständlich ist, wobei aber ebenfalls ein noch zu besprechender Vorbehalt gemacht werden muß.

Die Interferenzen bestehen aus der gleichzeitigen Tätigkeit von zwei oder mehreren Reizbildungszentren; manchmal hat jeder Rhythmus sein eigenes Eg. (die Besprechung wird in anderem Zusammenhang erfolgen) und



a b

Abb. 5. Versuch vom 21. I. 1935. Purkinje-Faden: 26′ nach 30 mg NaF. Frequenz unverändert (42). a) und b) Anfang und Ende eines kurzen Kurvenstreifens. Interferenz. Oben Elektrogramm, Mitte mechanische Kurve, unten Zeit in $^1/_5$ Sek. Auf $^2/_3$ verkleinert.

es können dadurch sehr verwickelte Bilder entstehen, und zwar um so mehr, als jeder einzelne Rhythmus fast nie ganz regelmäßig ist. Dort, wo die mechanische Kurve oft nur eine Arrhythmie erkennen läßt, zeigt das Eg. deutlich eine Zugehörigkeit bestimmter Schläge zu bestimmten Elektrogrammen. Oft sieht man solche Interferenzen in der Form, daß zwei Zentren fast genau mit derselben Frequenz arbeiten, so daß in der mechanischen Kurve Doppelschläge durch längere Zeit aufeinander folgen; nur bei genauem Zusehen kann man aus den Eg. entnehmen, daß eine Interferenz vorliegt. So haben wir im Versuch vom 21. I. 1935 in der Suspensionskurve kleine Doppelschläge; das Eg. zeigt bei jedem zuerst eine grobe Erhebung, dann eine scharfe, zweiphasische, tief unter die Nullinie reichende Zacke, von der aus die Saite wieder zur Nullinie ansteigt. Das Ganze ist einem Elektrokardiogramm nicht unähnlich. Dieser ganze Komplex stellt aber keine Einheit dar, denn allmählich schiebt sich die erste, grobe Erhebung bei zunehmender Verschmälerung immer mehr an die scharfe Zacke heran, so wie die Vorhofzacke des Elektrokardiogramms an die Anfangsschwankung bei der Entstehung eines $a-v$-Rhythmus. Es geht daraus hervor, daß

zwei Herde tätig sind, und zwar fast mit derselben Frequenz. Auch grobe negative Wellen können in der Kurve so angeordnet sein, daß man sie für die Nachschwankung halten könnte; es kann so den Anschein haben, als ob die Dauer des Eg. alternieren würde, und nur eine ganz genaue Analyse klärt darüber auf, daß es sich um eigene Elektrogramme handelt, die einen verschiedenen Rhythmus haben. Besonders leicht täuscht man sich dann, wenn diese Wellen nicht von Erhebungen in der mechanischen Kurve begleitet sind. Es ist daher, besonders in den späteren Versuchsstadien, wenn einmal Interferenzen aufgetreten sind, Vorsicht nötig, da solche Interferenzen sehr hartnäckig sind. Einen sicheren Alternans der Nachschwankung zeigt aber der Versuch vom 6. III. 1935.

Zusammenfassung.

Es wird über Versuche mit Natriumfluorid berichtet, die an Warmblütern (Ekg. bzw. Eg. am Ganztier, Blutdruck, Herz-Lungenpräparat, Vorhofstreifen und Purkinje-Faden) durchgeführt wurden.

1. Nach intravenöser Injektion von NaF (25—70 mg/kg) wurde bei Hunden drei Vergiftungsstadien unterschieden: Erstens Anfangswirkung, gekennzeichnet durch Dyspnoe und Herzdilatation, manchmal Auftreten von Vorhofflimmern. Im zweiten Stadium (Intervall) erschien die Herztätigkeit wieder normal. Im dritten Stadium (Endwirkung) begann sich das Herz wieder zu dilatieren, es kam zu einer Verlangsamung, Auftreten von Sinusblock, Kammerextrasystolen, Kammerflimmern und Kammerwühlen. Eigentümlicherweise hörte das Kammerflimmern nach einiger Zeit spontan auf und die Kammern begannen in Kontraktur überzugehen, doch geschah dies bei weitem nicht so rasch und energisch, wie bei der Monojodessigsäurevergiftung.

Im Elektrokardiogramm (Ableitung Anus-Ösophagus oder Längsableitung mit unpolarisierbaren Elektroden) wurde das Auftreten von Leitungsstörungen zwischen Sinus und Vorhof, sowie Vorhof und Kammer (Sinusblock, $a-v$-Block), Kammerextrasystolen, Vorhof- und Kammerflimmern, Kammerwühlen, intraventrikulären Leitungsstörungen, Verbreiterung und Aufspaltung der Anfangsschwankung beobachtet. Die Nachschwankung wurde in manchen Versuchen spitz positiv, in anderen tief negativ. Der Kammerteil des Ekg. (Systole) war gewöhnlich verlängert, doch wurde in manchen Versuchen ebenso wie bei MJE.-Vergiftung auch eine Verkürzung gesehen.

2. Die Untersuchung des Blutdruckes (Katzen) ergab stets ein langsames Absinken.

3. Am Herz-Lungenpräparat kam es nach Vergiftung mit NaF (10—30 mg/kg) zunächst zu einer rasch vorübergehenden Erweiterung, dann aber zu einer bis zum Ende des Versuches fortschreitende Verengung

der Koronargefäße. Die Messung der Vorhofdrucke ergab einen früher und stärker einsetzenden Druckanstieg im linken Vorhof.

4. Beim Vorhofstreifen kam es gewöhnlich zu einer Vergrößerung der Hubhöhen, wobei die Frequenz nicht oder nur unwesentlich absank. In manchen Versuchen traten Arrhythmien auf, die auch durch Wechsel der Nährlösung nicht zu beseitigen waren.

5. Bei Purkinje-Fäden wurde das Mechanogramm [Spiegelschreibung) und das Elektrogramm [unpolarisierbare Elektroden (Platin-Silber)] registriert. Nach Zusatz von 30 mg NaF zu 50 ccm Nährlösung kam es zunächst zu einer rasch vorübergehenden Beschleunigung, dann zu Verlangsamung und Verkleinerung der Hubhöhen; es stellten sich Bigeminie und Alternans und in allen Versuchen Interferenzen ein, die durch die gleichzeitige Tätigkeit zweier oder mehrerer Reizzentren entstanden. Im Elektrogramm, das manchmal einem Elektrokardiogramm ähnlich war, fiel vor allem die Verbreiterung auf.

Aus der ersten medizinischen Klinik in Wien.
(Vorstand: Prof. H. Eppinger.)

Einfluß von Novalgin und kolloidalem Eisen auf die Ödembildung am isolierten Kaninchenohr.

Von

G. Schneider †.

(Eingegangen am 12. VI. 1935.)

Durch Untersuchungen von Eppinger und seinen Mitarbeitern[1] konnte gezeigt werden, daß den Pyrazolonabkömmlingen neben der seit langer Zeit bekannten, zentral regulierenden auch eine gefäßabdichtende Wirkung zukommt. Es wurde nämlich festgestellt, daß durch den Einfluß von Pyrazolonderivaten der Übertritt von Farbstoffen in das Kammerwasser des Auges verzögert wird, daß der Stickstoffgehalt des Auges nach Punktion der Vorderkammer bei vorangegangener Pyramidonbehandlung wesentlich verringert ist und daß Pyramidon auch die Wirkung von Giften abschwächt, die die Gefäßdurchlässigkeit erhöhen, z. B. von Histamin und Allylformiat. In der Klinik kann man, abgesehen von der die Temperatur senkenden Wirkung der Pyrazolonderivate, bei jenen Krankheiten therapeutische Erfolge erzielen, bei denen Eppinger das Bestehen einer „serösen Entzündung" annimmt, d. h. eine vermehrte Durchlässigkeit der Blutkapillaren für Blutplasma. Zu diesen Krankheiten gehören z. B. Gelenkrheumatismus, Endocarditis, Ikterus catarrhalis. Auch im Schrifttum findet sich schon eine Angabe über die entzündungshemmende Wirkung des Pyramidons. Winternitz-Koranyi[2] konnte zeigen, daß der Stickstoffgehalt (als Maß des Eiweißgehalts) einer nach Kaufmann mit Kantharidenpflaster erzeugten Blase bei mit Pyramidon vorbehandelten Personen wesentlich geringer ist als bei unbehandelten Personen.

Aus allen diesen Untersuchungen konnte man auf eine gefäßdichtende Wirkung der Pyrazolonabkömmlinge schließen. Es blieb aber die Frage offen, ob diese Wirkung zentraler Natur sei, vielleicht auf einer Änderung der Gefäßlichtung beruhe, oder ob die Pyrazolonabkömmlinge an der Peripherie angreifen. Es mußte versucht werden, diese Frage durch Versuche am isolierten überlebenden Organ zu beantworten. Es wurde deshalb untersucht, ob die Ödembildung, die bei Durchströmung des Krawkow-Pissemskischen[3] Kaninchenohrpräparats mit kapillarschädigenden Mitteln eintritt, durch Pyrazolonabkömmlinge gehemmt wird.

---

[1] Eppinger, Faltitschek, Kaunitz, Popper: Klin. Wschr. **1934**; Eppinger, Kaunitz, Popper: Wien. Klin. Wschr. **1934**. — [2] Winternitz-Koranyi: Dtsch. med. Wschr. **1930**, II, S. 1979. — [3] Pissemski: Pflügers Arch. **156** (1915).

Methodik.

Die Kaninchen wurden durch Nackenschlag getötet, beide Ohren nahe am knöchernen Skelet vom Schädel abgetrennt und 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Dann wurde die Arterie an der Ohrwurzel präpariert, das Ohr auf zwei Dezimalstellen genau gewogen, eine feine rechtwinklig gebogene Glaskanüle in die Arterie eingebunden und das Ohr mit der Durchströmungsvorrichtung in Verbindung gebracht. Die Durchströmungsvorrichtung bestand in gewohnter Weise aus zwei Mariotteschen Flaschen, die durch ein Schlauchsystem mit der durch ein Kugelgelenk in ihrer Lage erhaltenen Kanüle in Verbindung standen. Das Ohr ruhte auf einer in einem Winkel von 45° geneigten fünfeckigen Glasplatte. An der Spitze des Fünfecks sammelte sich die aus den beiden Randvenen frei abfließende Durchströmungsflüssigkeit und tropfte ab. Beide Ohren wurden mit der gleichen Menge Normosal durchströmt (200—400 ccm), wobei der Durchströmungsflüssigkeit des Kontrollohres 0,12% Allylformiat oder 0,004% Histamin zugesetzt wurde, der Durchströmungsflüssigkeit des Versuchsohres außerdem noch 0,3% Novalgin (phenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonsaures Natrium). Das kapillarschädigende Mittel wurde bei einem Teil der Versuche gleich bei Beginn der Durchströmung zugesetzt, bei den meisten Versuchen nach Durchströmung mit 200 ccm reinem Normosal. Das Novalgin wurde stets bei Beginn der Durchströmung zugesetzt*. Nach der Durchströmung wurde die Kanüle entfernt und das Ohr nochmals gewogen, wobei die Gewichtszunahme als Ausdruck der Ödembildung gewertet wurde.

Da die Durchströmungsmenge von Versuchsohr und Kontrollohr konstant gehalten wurde, konnte die Durchströmungszeit von Bedeutung sein. Deshalb wurde bei einer Reihe von Versuchen auch die Durchströmungszeit gemessen. Es zeigten sich zwar deutliche Unterschiede, aber auch bei Durchströmung mit reinem Normosal ist die Zahl der in der Zeiteinheit abfließenden Tropfen selbst bei peinlich genauer Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen bei den beiden Ohren desselben Kaninchens nicht gleich.

Einfluß von Novalgin auf die Durchströmungszeit.

Im Schrifttum fanden wir Angaben über den Einfluß der Antipyretica auf die Weite der Blutgefäße. Nach Fuyimori[4] wirkt Antipyrin auf die Mesenterialvenen stets verengend, auf die Mesenterialarterien meist verengend, nur in mittleren Konzentrationen erweiternd. Ida[5] schreibt dem Antipyrin eine kontrahierende Wirkung auf die Arterien isolierter Kaninchenohren zu. In orientierenden Versuchen, von denen einer in der folgenden Tabelle angeführt ist, wurde der Durchströmungsflüssigkeit Novalgin in verschiedener Konzentration zugesetzt und nach der Originalmethode von Krawkow die Zahl der in der Minute abfließenden Tropfen bestimmt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Novalgin keinen wesentlichen Einfluß auf die Durchströmungsgeschwindigkeit hat, nur die hohe Konzentration von 20% bewirkt Gefäßerweiterung.

---

* Für die Überlassung von Novalgin sei der Firma Bayer Meister Lucius, für die Überlassung von Allylformiat der Firma Schering-Kahlbaum bestens gedankt.

[4] Fuyimori: Kunyi Act. Scholae med. Kyoto **15**, 121 (1932). — [5] Ida: Jap. Z. med. Transact. IV. Pharmacol. **5**, 101 (1931).

Tabelle 1. Abhängigkeit der „Tropfenzahl" von der Novalginkonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit.

Durchströmungsflüssigkeit	Zeit in Min. nach Versuchsbeginn	Tropfenzahl pro Minute	Durchströmungsflüssigkeit	Zeit in Min. nach Versuchsbeginn	Tropfenzahl pro Minute
Normosal	60	48	Normosal + 20% ig. Novalgin	155	64
„ + 0,3% ig. Novalgin	75	48	„	165	64
„ + 0,3% „ „	78	48	„	168	48
„ + 1% „ „	110	48	„ + 20% ig. Novalgin	175	48
„ + 1% „ „	131	48	„ + 20% „ „	178	62
„ + 20% „ „ *	145	48	„	185	60
„ + 20% „ „	148	64	„	188	48

* Die 20%ige Novalginlösung ist eine wässerige.

Im Durchströmungsversuch zeigt sich, daß die „Tropfenzahl" nur bei sehr hoher Novalginkonzentration ansteigt.

In der Tabelle 2 ist eine Versuchsreihe zusammengestellt, bei der die Durchströmungszeit von Versuchsohr und Kontrollohr gemessen und verglichen wurde. Als kapillarschädigendes Mittel wurde Histamin in der im Abschnitt Methodik angegebenen Konzentration verwendet.

Tabelle 2. Durchströmungsversuche mit Histamin und Novalgin.

Durchströmungszeit in Min.		Gewichtszunahme in g		Differenz der Gewichtszunahme in % der Zunahme des Kontrollohrs
Versuchsohr	Kontrollohr	Versuchsohr	Kontrollohr	
75	65	2,47	5,68	— 57
95	110	3,75	4,40	— 15
50	65	3,90	6,90	— 44
60	60	3,10	6,91	— 65
55	70	6,85	6,36	+ 8
50	45	2,60	3,44	— 24

Im allgemeinen nehmen die mit Novalgin durchströmten Ohren wesentlich weniger zu als die Kontrollohren.

Die Durchströmungszeit hat auf die Gewichtszunahme keinen Einfluß.

Es ergibt sich, daß die Gewichtszunahme, über die später noch gesprochen werden soll, von der Durchströmungszeit unabhängig ist.

Einfluß des Novalgins auf die Gewichtszunahme bei Durchströmung mit kapillarschädigenden Mitteln.

Aus Tabelle 2 geht auch hervor, daß in der Mehrzahl der Versuche die Gewichtszunahme des Versuchsohres wesentlich geringer ist als die des Kontrollohres. Diese Tatsache ist auch bei Betasten der Ohren nach dem Durchströmungsversuch daran erkennbar, daß die „Novalginohren" wesentlich dünner sind als die Kontrollohren.

Im folgenden sind Versuchsreihen tabellarisch zusammengestellt, bei denen als kapillarschädigendes Mittel Allylformiat verwendet wurde.

Tabelle 3. Durchströmungsversuche mit Allylformiat und Novalgin.

Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)
Versuchsohr	Kontrollohr		Versuchsohr	Kontrollohr	
2,09	4,88	— 58	16,25	16,26	0
5,50	13,91	— 62	2,49	3,12	— 21
9,59	14,25	— 33	11,07	4,77	+ 103
5,08	12,78	— 77	2,52	3,56	— 30
6,92	5,69	+ 21	2,48	3,11	— 21
4,82	9,46	— 50	1,46	2,05	— 29
5,54	5,87	— 6	10,94	13,94	— 21
8,18	6,26	+ 30	3,83	5,09	— 24
1,64	4,10	— 60	3,82	6,97	— 45

In der Mehrzahl der Versuche nehmen die mit Novalgin durchströmten Ohren weniger zu als die Kontrollohren.

Auch Tabelle 3 zeigt, daß in den meisten Fällen die Gewichtszunahme des mit Novalginzusatz durchströmten Versuchsohres wesentlich geringer ist, als die des Kontrollohres. In einzelnen Fällen ist der Unterschied allerdings nur gering, in manchen Fällen ist sogar die Gewichtszunahme des Versuchsohres bedeutend größer als die des Kontrollohres. Auch für diese Umkehr der gefäßdichtenden Wirkung in eine permeabilitätssteigernde finden sich im Schrifttum schon Anhaltspunkte. Von Eppinger und seinen Mitarbeitern wird betont, daß die entzündungshemmende Wirkung der Pyrazolonabkömmlinge von ihrer Konzentration abhängt. Vielleicht ist die in den angeführten Versuchen gewählte Konzentration für einzelne Kaninchen zu hoch. Jedenfalls lehrt die Mehrzahl der Versuche, daß die Pyrazolonderivate auch bei Durchströmung eines isolierten überlebenden Organs, wobei eine zentral nervöse Beeinflussung ausgeschlossen ist, eine Wirkung ausüben, die wohl als eine gefäßabdichtende aufzufassen ist.

Versuche mit kolloidalem Eisenhydroxyd.

Von Eppinger und seinen Mitarbeitern wurde angegeben, daß dem kolloidalen Eisen in mancher Hinsicht eine ähnliche Wirkung zukommt wie den Pyrazolonabkömmlingen. Über eine Art Gefäßdichtung durch

Tabelle 4. Durchströmungsversuche m. Allylformiat u. kolloidalem Eisen.

Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)
Versuchsohr	Kontrollohr		Versuchsohr	Kontrollohr	
2,66	5,41	— 50	12,54	23,83	— 48
2,86	4,61	— 40	1,29	3,74	— 65
1,60	2,92	— 45	1,84	4,41	— 59
1,21	3,26	— 63	2,61	3,83	— 42

Die mit Eisen und Allylformiat durchströmten Ohren nehmen wesentlich weniger zu als die nur mit Allylformiat durchströmten Ohren.

Eisen berichten auch Petersen und Jaffé[6]. Es war deshalb interessant, festzustellen, ob dieses Pharmakon die Ödembildung am isolierten Kaninchenohr gleichfalls hemmt. Zu diesem Zweck wurden der Durchströmungsflüssigkeit (200 ccm Normosal) 15 ccm einer kalt gesättigten Lösung von Ferr. oxydat. saccharat. zugesetzt. In der ersten Versuchsreihe wurden als gefäßschädigendes Mittel Allylformiat verwendet.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde als gefäßschädigendes Mittel Histamin verwendet.

Tabelle 5. Durchströmungsversuche mit Histamin und kolloidalem Eisen.

Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)	Gewichtszunahme in g		Differenz in % (s. Tabelle 2)
Versuchsohr	Kontrollohr		Versuchsohr	Kontrollohr	
7,06	6,41	+ 10	12,22	5,81	+ 108
3,14	8,85	— 76	3,85	7,26	— 51
0,98	3,15	— 69			

In der Mehrzahl der Versuche nehmen die mit Eisen und Histamin durchströmten Ohren weniger zu als die Kontrollohren.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß auch das kolloidale Eisen am isolierten Kaninchenohr eine gefäßdichtende Wirkung ausübt. Es tauchte nun die Frage auf, ob auch andere vom retikuloendothelialen System speicherbare Substanzen dieselbe Wirkung zeigen. In orientierenden Versuchen mit Trypanblau und chinesischer Tusche konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gewichtszunahme von Versuchsohr und Kontrollohr festgestellt werden.

Besprechung der Ergebnisse.

Während bisher in der Pharmakologie der Pyrazolonabkömmlinge das Hauptgewicht auf die zentrale Wirkung gelegt wurde, eine Wirkung, die seit langer Zeit feststeht und in letzter Zeit besonders durch die Arbeiten von Averbruck, Brugsch, Molitor bestätigt wurde, konnte nachgewiesen werden, daß den Pyrazolonderivaten auch ein direkter Einfluß auf die Gefäße zukommen kann, da bei der angewendeten Methodik eine zentral nervöse Beeinflussung ausgeschlossen ist. Diese Tatsache könnte bei der entzündungshemmenden Wirkung dieser Präparate eine Rolle spielen, worauf in jüngster Zeit Eppinger und seine Mitarbeiter hingewiesen haben.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Kaninchenohr wird der Einfluß gefäßschädigender Mittel (Histamin, Allylformiat) auf die Gewichtszunahme (Ödembildung) untersucht.

2. Die Ödembildung kann durch Zusatz von Novalgin (phenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonsaures Natrium) oder von kolloidalem Eisen verringert werden.

3. Daraus wird geschlossen, daß dem Novalgin neben dem zentral nervösen auch ein peripherer Angriffspunkt zukommen kann.

[6] Petersen u. Jaffé: Wien. Klin. Wschr. **1924**, S. 233.

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel.
(Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub.)

Wirkung eines thyreotropen Hormonpräparates des Hypophysenvorderlappens auf die Diurese der weißen Maus und den Blutdruck der Katze. Antagonismus Vorderlappen—Hinterlappenhormone.

Von

F. Rothschild, H. Staub und **K. Mezey.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. VI. 1935.)

In einer vorangehenden Arbeit[1] wurde mitgeteilt, daß nach intravenöser Zufuhr von thyreotropem Wirkstoff an Kaninchen weder nach einmaliger noch nach chronischen Gaben eine eindeutige auf das Hormon zu beziehende Veränderung in den Fettfraktionen des Blutes und der Jodzahl des Blutfettes nachweisbar ist. Auch der Ketokörpergehalt des Blutes blieb annähernd konstant. Anhaltspunkte für die Gegenwart des Raabschen „Lipoitrin", das nach Raab[2] in thyreotropen Hormonzubereitungen vorhanden ist, konnten demnach nicht gewonnen werden. Raab weist auch darauf hin, daß der blutfettsenkende Effekt beim Kaninchen, mit geringem Gehalt von Neutralfett im Blut, fehlt, im Gegensatz zum Verhalten des Hundes. Wir haben außerdem im akuten Versuch erst 7 Stunden nach der Injektion des tyreotropen Wirkstoffes den Blutfettgehalt bestimmt, also nach einer Zeit, nach welcher Raab am Hund meist schon wieder Rückkehr des Fettgehaltes zur Norm fand.

Das sogenannte „Fettstoffwechselhormon" nach Anselmino und Hoffmann[3] ließ sich ebenfalls nicht in der thyreotropen Hormonzubereitung nachweisen, denn ein Anstieg der Ketokörper im Blut, der von Anselmino und Hoffmann als Test für dieses Hormon angegeben wird, konnte im chronischen Versuch nicht gefunden werden. Wir konnten dagegen in einem chronischen Versuch eine Erhöhung der Jodzahl im Depotfett nachweisen, wie sie auch von Reed[4] nach Fütterung von Thyroxin an der Ratte gefunden wurde.

Ferner konnte eine hyperglykämisierende Wirkung des thyreotropen Wirkstoffes nachgewiesen werden, welche im chronischen Versuch nach 6tägiger Hormonzufuhr zu einer Steigerung des Blutzuckers auf 0,2% führte, und die auf vermehrte Schilddrüseninkretwirkung zurückgeführt wurde. Houssay[5] hat in zahlreichen hervorragenden experimentellen Untersuchungen die hohe Bedeutung der Hypophyse für Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel festgestellt. In bezug auf den Kohlehydrat-

[1] Rothschild u. Staub: Arch. f. exper. Pathol. **178**, 189 (1935). — [2] Raab: Z. f. exper. Med. **89**, 588 (1933); **90**, 729 (1933). — [3] Anselmino u. Hoffmann: Klin. Wschr. **1931**, S. 2380 u. 2383. — [4] Reed: J. of biol. Chem. **96**, 313 (1932). — [5] Houssay: Zusammenfassende Darstellungen in Klin. Wschr. **1932**, S. 1529 u. **1933**, S. 773, mit zahlreicher Literatur.

stoffwechsel hat Houssay gefunden, daß nach Hypophysenexstirpation diabetische Symptome geringer sind. Bei Untersuchung der Stoffwechselwirkung eines alkalischen Hypophysenvorderlappenextraktes, der das Evanssche Wachstumsprinzip enthält, wurde von Houssay und Mitarbeitern nachgewiesen, daß Injektion dieses Extraktes die Insulinhypoglykämie aufhebt und an Hunden, Ratten und Kröten einen Diabetes hervorruft. Die diabetischen Symptome treten nach einer Latenzzeit von 3—5 Tagen auf, und was das wichtigste ist, Hyperglykämie, Glykosurie und Ketonurie zeigen sich nach Extraktinjektion auch an schilddrüsenlosen Tieren! Beurteilen wir unsere Feststellung von Hyperglykämie am Kaninchen nach Injektionen von thyreotropem Hormon nach diesem wichtigen Houssayschen Befund, so ist anzunehmen, daß im thyreotropen Hormonpräparat der gleiche diabetogene Wirkstoff wie im alkalischen Extrakt, den die argentinischen Forscher anwendeten, vorhanden ist; denn auch in unseren Versuchen trat die Hyperglykämie nach hohen Dosen thyreotropen Hormons an gefütterten Kaninchen nach 5 Tagen Latenzzeit auf. Dieser diabetogene Wirkstoff ist wahrscheinlich nicht mit dem thyreotropen Wirkstoff identisch, denn Houssay hat ja seine spezifische Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel auch an thyreoidektomierten Tieren gefunden. Beim basophilen Hypophysenadenom scheint diese diabetogene Substanz in vermehrter Menge produziert zu werden, denn Cushing[6] findet bei solchen Fällen oft Hyperglykämie und verminderte Kohlenhydrattoleranz.

In der früheren Arbeit[1] haben wir ferner als wesentliches Ergebnis hervorgehoben: Steigerung der Wasser- und Kochsalzausscheidung beim Kaninchen nach 100 MsE./kg und Verminderung der Diurese, Kochsalz- und Harnstoffausscheidung nach höheren Dosen des thyreotropen Hormonpräparates. Eine ganz erhebliche Diuresesteigerung, sogar bis auf das Zehnfache, mit entsprechend vermehrter Flüssigkeitsaufnahme wurde am Hund von Teel[7] nach intraperitonealer Injektion eines Hypophysenvorderlappenpräparates, das durch alkalische Extraktion dargestellt wurde, erhalten. Die Diuresesteigerung zeigte sich nach einer Latenzzeit von Stunden bis Tagen nach Beginn der täglichen Injektionen, ihr Maximum wurde nach etwa 5 Tagen erreicht. Die Frage, ob die diuretische Wirkung auf dem Wachstumsprinzip des H.V.L. oder auf einem selbständigen Wirkstoff beruht, läßt Teel noch offen. Barnes, Regan und Bueno[8] haben ebenfalls an Hunden eine Diuresesteigerung nach täglicher Injektion von Loebschem thyreotropem Wirkstoff gefunden, der durch saure Extraktion des H.V.L. erhalten wurde. Die täglich applizierten Mengen entsprachen 0,5 g Trockenpulver entsprechend 2 g frischer Drüse. Die vermehrte Diurese und Wasseraufnahme trat ebenfalls nach einer Latenzzeit von einem Tag auf und erreichte ihr Maximum nach 3–5 Tagen. Da nach Thyreoideaexstirpation keine Diuresevermehrung mehr auftrat, wird von den Autoren eine indirekte

[6] Cushing: J. Amer. med. Assoc. **99**, 281 (1932). — [7] Teel: Ebenda **93**, 760 (1929). — [8] Barnes, Regan u. Bueno: Amer. J. Physiol. **105**, 559 (1933).

Wirkung auf die Diurese durch Aktivierung der Schilddrüse angenommen. In unseren früheren Kaninchenversuchen haben wir von einer Latenzzeit der diuretischen Wirkung nichts feststellen können, die Diuresesteigerung ergab sich aus der Summe der Harnmengen von 8 oder 10 Tagen. Sie war nicht im entferntesten so groß wie diejenige der amerikanischen Autoren. Daß wir am Kaninchen mit höheren Hormonmengen eine Diureseverminderung erhielten, hängt vielleicht mit der Gegenwart einer relativ starken diuresehemmenden Substanz, womöglich aus dem Hypophysenhinterlappen zusammen. Wenn aber das reiner herausgearbeitete thyreotrope Prinzip, wie es in unseren Präparaten vorliegen dürfte, eine geringere Diuresesteigerung macht, so könnte, trotz den Versuchen von Barnes und Mitarbeitern an thyreoidektomierten Tieren, angenommen werden, daß in den thyreotropen Hormonpräparaten noch ein anderer selbständiger diuretischer Wirkstoff vorhanden ist. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir die vorliegenden akuten Versuche an Mäusen vorgenommen, in welchen die Diurese während 4 Stunden nach der Injektion untersucht wurde, bei denen also ein formativer Reiz auf die Schilddrüse, oder eine indirekte Wirkung auf die Diurese auf dem Umweg über eine Aktivierung der Schilddrüse kaum in Betracht kommen dürfte.

Methodik.

Nach der Methode von Gibbs[9], die auch von Glaubach und Molitor[10] zur Auswertung von Hypophysenhinterlappenextrakten verwendet wurde, haben wir die Diureseversuche mit thyreotropem Hormon* an der weißen Maus fortgesetzt.

Ausgewachsene weiße Mäusemännchen von annähernd gleichem Gewicht wurden zuerst einige Tage auf gleichmäßige Kost gesetzt. In allen Versuchen bildeten je 6 Mäuse eine Gruppe. In der Regel wurde 2 Stunden vor dem Versuch den Tieren Futter und Milch entzogen. Vor der Injektion wurde die Blase ausgepreßt. Der einen Gruppe wurde 1 ccm körperwarmes destilliertes Wasser, der anderen Gruppe Hormon, in 1 ccm Wasser gelöst, intraperitoneal injiziert. Die Hormontrockensubstanz wurde jeweils für den Versuch frisch gelöst. Die Mäuse wurden in plangeschliffene Trichter von 8 cm Durchmesser, mit kurzem, schräg abgeschnittenem Rohr, gesetzt. An Stelle des weitmaschigen Drahtnetzes, wie es von Gibbs verwendet wurde, sitzt in dem Trichterauslauf

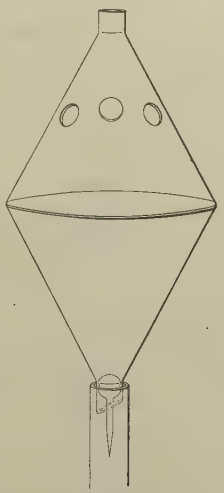


Abb. 1.

[9] Gibbs: J. of Pharm. and exp. Therap. **40**, 129 (1930). — [10] Glaubach u. Molitor: Arch. f. exper. Pathol. **166**, 243 (1932).

* Das thyreotrope Hormon wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche, Basel, zur Verfügung gestellt. 1 mg Hormontrockensubstanz gleich 50 MsE (Meerschweincheneinheiten). 1 g getrocknete Vorderlappendrüse = 500 MsE.

eine Glaskugel mit seitlichen Rillen und spitzem Auslauf. Im zweiten Trichter, der aufgesetzt wird, sind zur Verhinderung von Kondenswasserbildung Löcher angebracht. Die beiden Trichter werden durch Plastizin aneinander fixiert (s. Abb. 1). Jeder Versuch dauerte 4 Stunden. Die 2- und 4-Stundenmenge wurde ausgewertet.

I.

Vorversuch (Tabelle 1). An 2 Gruppen zu je 6 Tieren wurde während 6 Tagen täglich ein Diureseversuch nach intraperitonealer Injektion von 1 ccm destilliertem Wasser ausgeführt. Jede Zahl der Tabelle bedeutet die Summe der Urinmengen aller 6 Tiere nach 2 bzw. 4 Stunden.

Tabelle 1.

Tage	Gruppe I (1 ccm Aqua dest. intraperitoneal) Urinmenge in ccm nach		Gruppe II (1 ccm Aqua dest. intraperitoneal) Urinmenge in ccm nach	
	2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	3,7	6,5	4,5	6,2
2	3,7	6,4	2,8	4,1
3	5,3	6,1	3,1	4,0
4	6,1	8,5	5,3	7,9
5	4,0	6,0	4,3	5,3
6	3,2	7,8	3,6	7,0
Mittelwert pro Versuch	4,3	6,9	3,9	5,8

Versuch 2 (Tabelle 2). Gruppe I erhält täglich 1 MsE. thyreotropes Hormon, Gruppe II dient als Kontrolle.

Tabelle 2.

Tage	Gruppe I (1 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach		Gruppe II (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach	
	2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	4,7	7,6	4,6	5,6
2	4,0	5,9	3,6	6,3
3	6,3	9,9	3,9	5,9
4	5,0	6,9	3,4	3,8
5	3,9	7,2	2,9	5,0
Mittelwert pro Versuch	4,8	7,5	3,7	5,3

Zur Kontrolle, ob Hormonnachwirkung besteht, wurde eine Zwischenperiode von 1—3 Tagen eingeschaltet, an denen beiden Gruppen nur Aqua dest. injiziert wurde. Die Tiere zeigten annähernd gleiche Ausscheidung. Mittelwert pro Versuch in beiden Gruppen 5,3 ccm im 4-Stunden-

versuch. Dann wurde wieder ein Hormonversuch angesetzt, in welchem Hormon- und Kontrolltiere gewechselt wurden.

Versuch 3 (Tabelle 3). Gruppe II erhält täglich 1 MsE. thyreotropes Hormon. Gruppe I ist Kontrolle.

Tabelle 3.

Tage	Gruppe I (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach		Gruppe II (1 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach	
	2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	3,9	4,8	3,0	5,3
2	3,6	5,9	4,0	6,1
3	3,2	3,5	5,1	7,0
4	4,7	6,7	4,6	6,7
5	3,9	6,2	5,6	7,5
Mittelwert pro Versuch	3,9	5,4	**4,5**	**6,5**

Im folgenden Versuch wurden Kontroll- und Hormontiergruppen wieder vertauscht. Gruppe I war Versuchs-, Gruppe II Kontrollgruppe.

Versuch 4 (Tabelle 4). Gruppe I erhält 1 MsE. thyreotropes Hormon. Gruppe II Kontrolle.

Tabelle 4.

Tage	Gruppe I (1 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach		Gruppe II (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach	
	2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	3,4	5,7	2,3	3,8
2	3,3	5,8	2,4	4,9
3	3,0	6,5	2,9	4,7
Mittelwert pro Versuch	**3,2**	**6,0**	2,5	4,5

Aus den Versuchen 2—4 ergibt sich, daß thyreotropes Hormonpräparat im akuten Versuch, in Mengen von 1 Meerschweincheneinheit intraperitoneal gegeben, die Diurese der weißen Maus während 2 und 4 Stunden nach der Hormonapplikation steigert.

Die Beobachtung, daß höhere Hormonmengen am Kaninchen die Diurese eher hemmen (Rothschild und Staub, l. c.[1]), veranlaßte uns, auch an der Maus die Wirkung großer Hormondosen zu verfolgen:

Versuch 5 (Tabelle 5). Gruppe I erhält täglich 1 ccm Aqua dest., Gruppe II 20 MsE. thyreotropes Hormon.

Tabelle 5.

Tage	Gruppe I (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.	Gruppe II (20 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.
1	3,1	4,1	0	2,0
2	2,2	3,3	1,9	4,2
3	1,2	1,6	1,2	4,6
4	3,8	5,0	2,9	6,0
5	2,9	4,4	1,1	4,6
6	1,8	3,7	1,9	6,4
Mittelwert pro Versuch	2,5	3,7	**1,5**	**4,6**

Versuch 6 (Tabelle 6). Gruppe I dient als Kontrolle, Gruppe II erhält täglich 50 MsE. thyreotropes Hormon.

Tabelle 6.

Tage	Gruppe I (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.	Gruppe II (50 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.
1	1,3	2,7	1,4	5,9
2	0,6	3,4	0,2	7,5
3	3,4	6,3	2,9	10,9
4	4,0	6,0	3,1	9,3
Mittelwert pro Versuch	2,3	4,6	**1,9**	**8,4**

Versuch 7 (Tabelle 7). Während einer Vorperiode von 8 Tagen zeigt die Gruppe eine geringe Diurese. An den beiden nächstfolgenden Tagen erhalten die Tiere täglich 100 MsE. thyreotropes Hormon.

Tabelle 7.

Tage	Vorperiode (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.	Versuchsperiode (100 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.
1	0,4	1,4		
2	0,7	1,9		
3	0,4	2,6		
4	0,6	2,7		
5	1,3	1,9		
6	0	0,6		
7	0	2,2		
8	0	0,5		
9			0,1	6,1
10			0	6,6
Mittelwert pro Versuch	0,4	1,7	**0,05**	**6,3**

Versuch 8 (Tabelle 8). Gruppe I erhält täglich 1 ccm aqua dest., Gruppe II 200 MsE. thyreotropes Hormon.

Tabelle 8.

Tage	Gruppe I (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach		Gruppe II (200 MsE. thyreotropes Hormon) Urinmenge in ccm nach	
	2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	3,5	4,5	0,9	5,9
2	0,5	2,7	0	3,0
3	0,8	2,5	2,3	7,5
4	1,6	2,6	1,4	4,6
5	0,2	1,2	0,1	2,6
Mittelwert pro Versuch	1,3	2,7	**0,9**	**4,7**

Tabelle 9. Prozentuale Änderung der 2- und 4stündigen Diurese nach Zufuhr von 1—200 MsE. thyreotropem Hormon; Diurese der Kontrollen als 100% gerechnet.

Versuchs-Nr.	Menge thyreotropes Hormon in MsE.	Prozentuale Änderung der Urinmenge nach		Versuchs-Nr.	Menge thyreotropes Hormon in MsE.	Prozentuale Änderung der Urinmenge nach	
		2 Std.	4 Std.			2 Std.	4 Std.
2	1	+ 30	+ 42	6	50	— 17	+ 88
3	1	+ 15	+ 20	7	100	— 88	+ 270
4	1	+ 28	+ 33	8	200	— 31	+ 74
5	20	— 40	+ 24				

Aus der Tabelle 9 geht hervor, daß 1 MsE. thyreotropes Hormon schon innerhalb der folgenden 2 Stunden die Diurese an der weißen Maus fördert. Bei höheren Dosen, 20—200 MsE., ist die Diurese in den ersten 2 Versuchsstunden gegenüber den Kontrollen vermindert. Die Diuresesteigerung setzt erst zwischen der 2. und 4. Stunde ein. Im Versuch Nr. 6 mit 50 MsE. ist die Diuresesteigerung um so ausgesprochener, je länger die Hormonzufuhr dauert. Die Steigerung der 4 stündigen Diurese ist bei höheren Hormonmengen größer.

Die Diuresehemmung nach hohen Dosen des thyreotropen Hormonpräparates, die wir am Kaninchen nach chronischer Zufuhr unter Berücksichtigung der 8- oder 10tägigen Urinmenge fanden, konnte an der weißen Maus im akuten 4-Stundenversuch nicht gefunden werden. In der 4stündigen Versuchsperiode steigern sehr große Mengen des Wirkstoffes die Diurese der weißen Maus sogar stärker als kleinere Dosen. Unsere Versuchsresultate an Kaninchen und Maus lassen sich wegen der verschiedenen Methodik aber auch nicht direkt vergleichen. Soviel geht aber jedenfalls aus den vorliegenden Mäuseversuchen hervor, daß höhere Mengen des Hormonpräparates den Eintritt der Diurese verzögern, da die

Urinmenge in den ersten 2 Stunden verringert wird und die vermehrte Diurese erst zwischen der 2. und 4. Stunde nach der Hormonapplikation eintritt. (Am Meerschweinchen fand Eggs[11] nach großen Hormondosen von 100—150 MsE. keinen Einfluß auf die 24-Stundendiurese.)

Auf Grund des vorliegenden Versuchsergebnisses, einer Diureseförderung im akuten Versuch, besteht geringe Wahrscheinlichkeit, daß die Wirkung indirekt über einen Schilddrüsenangriffspunkt vor sich geht. Es ist vielmehr anzunehmen, daß in dem Hypophysenvorderlappenextrakt neben dem thyreotropen noch ein spezieller diuretischer Wirkstoff vorhanden ist.

II.

In den folgenden Versuchen haben wir die diuresehemmende Wirkung des Pituglandols und die antagonistische Wirkung des Vorderlappenextraktes, das auch den thyreotropen Wirkstoff enthält, verglichen.

Versuch 9 (Tabelle 10). Die Tiere erhielten nach den Angaben von Glaubach und Molitor[10] 0,04 V.-E. Pituglandol. Diese Hormonmenge wurde von den beiden Autoren als geeignete Hormondosis ermittelt und subcutan, in 0,1 ccm gelöst, verabreicht. Wir gaben das Pituglandol, in 1 ccm Aqua dest. gelöst, intraperitoneal. In einem Versuch wurde $^1/_{10}$ dieser Dosis gegeben. Zu den Pituglandolversuchen wurden die beiden Tiergruppen aus Versuch 1—4 verwendet.

Tabelle 10.

Versuchsnummer	Dosis in V.-E.	Gruppe I Pituglandol Urinmenge in ccm nach		Gruppe II Aqua dest. Urinmenge in ccm nach	
		2 Std.	4 Std.	2 Std.	4 Std.
1	0,04	**0,3**	**4,5**	1,7	3,9
2	0,004	**1,1**	**3,9**	2,7	5,4
3	0,04	**0,7**	**5,0**	4,2	6,3

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Pituglandol in den angewendeten Dosen die Diurese der weißen Maus in den ersten 2 Versuchsstunden deutlich zu hemmen vermag; auch 0,004 V.-E. hemmt noch (Versuch 2). In Versuch 2 und 3 ist die Diuresehemmung auch noch nach 4 Stunden, aber in geringerem Ausmaß, vorhanden.

Aus dem folgenden Versuch Nr. 10 ergibt sich, daß bei gleichzeitiger Zufuhr von Pituglandol und thyreotropem Hormonpräparat die diuresefördernde Wirkung des letzteren, besonders im Verlaufe der ersten 2 Stunden nach Injektion, aufgehoben wird und eine Diuresehemmung eintritt.

[11] Eggs: Dtsch. Z. f. Chir. **242**, 321 (1934).

Versuch 10 (Tabelle 11). Gruppe I erhält 1 MsE. thyreotropes Hormon und 0,04 V.-E. Pituglandol in 1 ccm Aqua dest. Die Kontrollgruppe erhält 1 ccm Aqua dest.

Tabelle 11.

Tage	Gruppe I (1 MsE. thyreotropes Hormon + 0,04 V.-E. Pituglandol) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.	Gruppe II (1 ccm Aqua dest.) Urinmenge in ccm nach 2 Std.	4 Std.
1	0,8	2,3	1,4	3,7
2	0,0	3,5	1,8	4,8
3	0,0	4,0	1,1	5,1
4	0,0	3.9	3,9	5,6
Mittelwert pro Versuch	**0,2**	**3,4**	2,0	4,8

Auf Grund dieser Versuchsserie ist wohl die Vermutung berechtigt, daß die Diuresehemmung durch höhere Dosen von thyreotropem Hormonpräparat, wie sie in den Versuchen im ersten Teil dieser Arbeit nachgewiesen wurde, durch Beimengung von Pitressin verursacht ist. Es spricht für diese Annahme, daß die Diuresehemmung des Hinterlappenhormons sich besonders stark in den ersten 2 Stunden nach intraperitonealer Zufuhr auswirkt, also bei den angewendeten Mengenverhältnissen rascher effektiv wird.

Zur Stütze dieser Annahme wurden die Blutdruckwirkungen der beiden Hormonpräparate verglichen (Abb. 2). Es zeigte sich dabei, daß intravenöse Zufuhr von 1—1000 MsE. des thyreotropen Hormonpräparates, entsprechend 2—2000 mg getrocknete Vorderlappendrüse (vgl. Anmerkung S. 63), eine primäre, erhebliche arterielle Blutdrucksenkung an der urethanisierten Katze verursacht. Der Druck fällt bei jeder Dosis fast stets um den gleichen Betrag ab und steigt innerhalb 1 Minute wieder zur Norm. Nach 1000—2000 MsE. tritt ein sekundärer Blutdruckanstieg von etwa 10 mm ein, der mehrere Minuten bestehen bleibt. Wir könnten annehmen, daß der sekundäre Blutdruckanstieg eine reflektorische Reaktion, von den spezifisch vasosensiblen Zonen aus, auf den primären Blutdruckabfall darstellt und nicht für die Gegenwart von Pitressin spricht. Nach 1—500 MsE. tritt aber kein sekundärer Druckanstieg ein, obschon der primäre Blutdruckabfall gleich stark ist, und demnach die gleiche Gegenregulation einsetzen sollte. Daraus wäre der Schluß wohl erlaubt, daß in den 20—40 mg Trockensubstanz des thyreotropen Hormonpräparates noch geringe Mengen einer blutdrucksteigernden Substanz vorhanden sind. Ein Vergleich mit der Blutdruckwirkung von $^1/_{10}$ Einheit Tonephin zeigt, daß auch Tonephin primär eine geringgradige, rasch vorübergehende Senkung verursacht, der eine Steigerung um maximal 10 mm nachfolgt. Es würden demnach in 2000 MsE. des thyreotropen Hormonpräparates etwa 0,1 Einheit Pitressin, oder in 20 MsE., die in unseren Versuchen in den ersten 2 Stunden diurese-

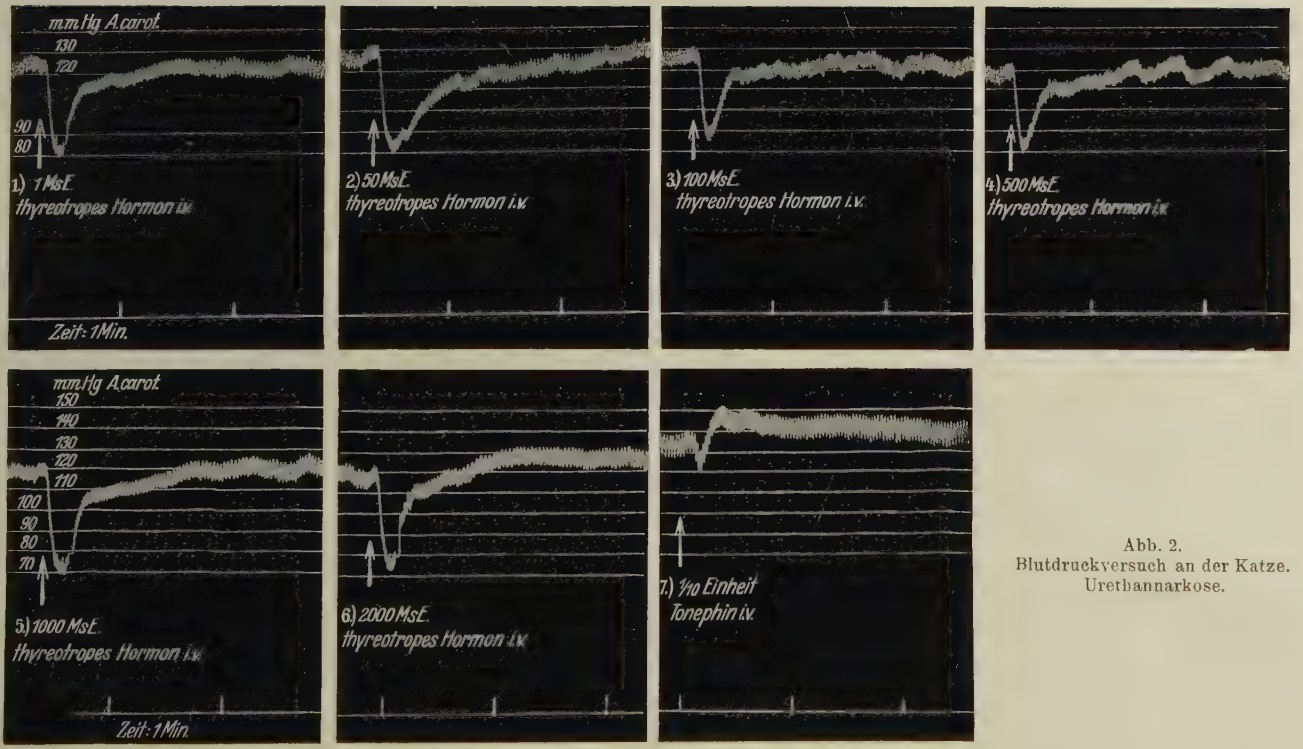


Abb. 2.
Blutdruckversuch an der Katze.
Urethannarkose.

hemmend wirken, etwa 0,001 V.-E. Pitressin vorhanden sein. 0,004 V.-E. Pituglandol wirken aber, wie aus Tabelle 10 hervorgeht, an der Maus schon deutlich diuresehemmend. Der Größenordnung nach besteht deshalb kein Widerspruch gegen unsere Annahme, die diuresehemmende Wirkung größerer Dosen des thyreotropen Hormonpräparates in den ersten 2 Stunden sei durch die Beimengung von Pitressin hervorgerufen.

Marx[12] hebt in seiner zusammenfassenden kurzen Darstellung auf Grund seiner schönen experimentellen Versuche vor allem die zentralen Regulationen vom Hypophysenhinterlappen bezüglich Blutdrucksteigerung und Diuresehemmung hervor. Wir dürfen wohl die vorliegenden Untersuchungen als Ausdruck eines weiteren hypophysären hormonalen Regulationsmechanismus auffassen, in welchem Diurese und auch Blutdruck von Wirksubstanzen in Hypophysenvorder- und Hypophysenhinterlappen antagonistisch beeinflußt werden. Es bleibt dabei vorderhand noch dahingestellt, ob die Blutdrucksenkung nach intravenöser Zufuhr des thyreotropen Hormonpräparates aus Hypophysenvorderlappen auf eine spezifische Wirksubstanz der Hypophyse zurückzuführen ist.

Zusammenfassung.

1. Die Zufuhr eines thyreotropen Hormonpräparates des H. V. L. verursacht an der männlichen weißen Maus vermehrte Diurese.

2. Die Diuresesteigerung nimmt von 1—100 MsE. progressiv zu.

3. Kleine Dosen (1 MsE.) fördern die Diurese bereits nach 2 Stunden, höhere Dosen (20 MsE. und mehr) hemmen die Diurese in den ersten 2 Versuchsstunden.

4. Pituglandol hemmt die Diuresesteigerung des thyreotropen Hormonpräparates. Der Ablauf der Diuresehemmung nach Pituglandol ist rascher als die fördernde Wirkung durch das thyreotrope Hormonpräparat.

5. Qualitative und quantitative Vergleiche zwischen Diurese und Blutdruckwirkung von Pitressin oder Pituglandol und thyreotropem Hormonpräparat machen es wahrscheinlich, daß die diuresehemmende Wirkung in den ersten 2 Stunden nach Zufuhr größerer Mengen des thyreotropen Hormonpräparates auf die Gegenwart von Pitressin zurückzuführen ist.

6. Das thyreotrope Hormonpräparat senkt in Mengen von 1—2000 MsE. den Blutdruck der urethanisierten Katze. Es wird darauf hingewiesen, daß diese Blutdrucksenkung möglicherweise auf einen spezifischen Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen ist. Aus den Versuchsresultaten ergeben sich Anhaltspunkte für hypophysäre hormonale Regulationsmechanismen zwischen Hypophysenvorderlappen- und Hinterlappenwirkstoffen, nicht nur für Diurese, sondern auch für Blutdruck.

[12] Marx: Klin. Wschr. **1935**, S. 367.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: O. Gros.

Diureseversuche an der Maus.

IV. Mitteilung: Prüfungen auf Tachyphylaxie bei Morphium, Tonephin und Ephetonin.

Von

M. R. Bonsmann und G. Brakhage.

(Eingegangen am 7. VI. 1935.)

Bei der Untersuchung verschiedener Narkotica und Hypnotica auf Diuresehemmung beim Hunde war Bonsmann[1] [4] bereits auf Erscheinungen gestoßen, die zunächst unter den Begriff der Gewöhnung gebracht wurden. Morphin, Luminal, Prominal und letzthin auch Phanodorm zeigten das Umwirksamwerden früher wirksamer Dosen. Aber beim Phanodorm war das nur wenige Stunden nach der Einverleibung zu beobachten, dann war die „Gewöhnung" verschwunden. Für so kurz dauernde Reaktionsänderungen pflegt man nicht mehr den Ausdruck Gewöhnung zu gebrauchen, sondern man registriert sie unter die phylaktischen Erscheinungen. Schon bei den Untersuchungen über Luminal[2] hatten wir versucht, die damaligen Beobachtungen als skeptophylaktische zu deuten, der experimentelle Nachweis ließ sich aber nicht führen. Ähnliche Erscheinungen, besonders an gefäßwirksamen Mitteln, belegt man mit dem Ausdruck Tachyphylaxie, wobei diesen und ähnlichen Benennungen zur Zeit noch keine feststehende Begriffsabgrenzung entsprechen dürfte.

Wir möchten für diese kurzdauernden Änderungen in der Ansprechbarkeit auf bestimmte Gifte den Ausdruck Tachyphylaxie, der 1911 von Champy und Gley[5] geprägt wurde und unter dem sich wohl die meisten einschlägigen Angaben des Schrifttums[6] finden, beibehalten und empfehlen, ihn auch nur auf dieses eng umschriebene Gebiet zu beschränken. In neuerer Zeit dürfte durch wohl zu weitgehende Analogieschlüsse ohne genügende experimentelle Begründung und ohne Berücksichtigung anderer Deutungsmöglichkeiten der Ausdruck zu freigebig verwendet worden sein.

Die Prüfung auf Tachyphylaxie setzt voraus, daß die zweite Zufuhr in ziemlich kurzem Zwischenraum nach der ersten erfolgt. Das war beim Phanodorm am Hunde möglich, aber aus technischen Gründen, die hier nicht näher ausgeführt werden sollen, läßt sich das beim Hunde mit anderen Substanzen nur selten durchführen. Von anderen zur Prüfung auf Anti-

---

[1] Bonsmann, M. R.: Arch. f. exper. Path. **156**, 145 (1930). — [2] Bonsmann, M. R.: Ebenda **165**, 659 (1932). — [3] Bonsmann, M. R.: Ebenda **171**, 612 (1933). — [4] Bonsmann, M. R.: Ebenda **172**, 645 (1933). — [5] Champy, Ch. u. E. Gley: C. r. Biol. Soc. Paris **71**, 159 (1911). — [6] Literatur siehe bei Meyer-Gottlieb-Pick: Exper. Pharmakologie. Berlin-Wien 1933; Henschen, C.: Der Chirurg **6**, 255 (1934).

diurese geeigneten Tieren ist nun, wie wir schon früher auseinandersetzten[7], die Maus besonders brauchbar: Wir können das Wiedereintreten der Harnausscheidung nach einiger Zeit feststellen und erst dann die Reinjektion machen.

Die Methodik

war die gleiche, wie die von uns bei der weißen Maus bereits früher beschriebene[7, 8].

Wir zogen zu unseren Untersuchungen zunächst die Stoffe heran, die nach dem Schrifttum eine Tachyphylaxie aufweisen, sodann aber auch das Morphin, und zwar deshalb, weil gewisse Erscheinungen beim Hunde auf eine solche Reaktion hinzuweisen schienen und weil wir sehen wollten, wie sich die Tachyphylaxie zur echten Gewöhnung verhält.

I. Morphin.

Morphin. hydrochloric. wurde wie früher in Dosen von jedesmal 15 mg/kg gegeben. Die Abstände zwischen den beiden subcutanen Injektionen wurden verschieden groß gewählt. Da wir bei Zwischenräumen von mehreren Stunden jedesmal wieder Diuresehemmung bekamen, suchten wir das Intervall möglichst kurz zu nehmen. Aus unseren früheren Versuchen wußten wir, daß die verschiedenen Mäusegruppen verschieden lange Zeiten bis zum Wiedereinsetzen der Harnausscheidung nach der ersten Einspritzung brauchten. Im allgemeinen kam die Urinsekretion aber etwa 90 Minuten nach der Erstinjektion wieder in Gang. Wurde nun abermals die gleiche Menge Morphin gegeben, so blieb die zweite Injektion fast stets wirkungslos auf die Harnausscheidung. Als Beispiel für 10 solche Versuche dient der folgende:

Tabelle 1. Gruppe XI.

26. III. 1934.

8.45 Uhr und 9.45 Uhr erfolgte i. p. Injektion von je 1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung.

Zeit	Harnmenge insgesamt in ccm	Zuwachs an Harn in ccm
9,45 h	1,0	
10,15	1,7	0,7
10,45	2,6	0,9
11,15	3,9	1,3
11,45	4,6	0,7
12,15	5,3	0,7
12,45	5,6	0,3

29. III. 1934.

8.55 und 9.55 Uhr erfolgte i. p. Injektion von je 1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung. 9.55 und 11.20 Uhr sk. Injektion von je 15 mg/kg Morph. hydrochloric*.

Zeit	Harnmenge insgesamt in ccm	Zuwachs an Harn in ccm
9,55 h *	1,7	
10,20	1,8	0,1
10,50	1,8	0,0
11,20 *	2,7	0,9
11,50	3,8	1,1
12,20	5,3	1,5
12,55	6,7	1,4
13,20	7,6	0,9

[7] Bonsmann, M. R. u. G. Brakhage: Arch. f. exper. Path. **174**, 453 (1934). — [8] Brakhage, G.: Inaug.-Diss., Leipzig 1933.

Daß die Aufhebung der Antidiurese bei der zweiten Injektion nicht etwa darauf zurückzuführen ist, daß höhere Morphindosen keinen antidiuretischen Effekt zeigen, geht aus der Tabelle 1 der Klemtschen[9] Arbeit hervor, in der von 3% der tödlichen Dosis an aufwärts (= 0,015 g pro kg) stets Diuresehemmung gefunden wurde. Nach diesen Ergebnissen können wir also beim Morphin von echter Tachyphylaxie sprechen.

Brakhage[8] konnte nun andererseits früher zeigen, daß nach mehrwöchiger Vorbehandlung von Mäusegruppen mit Morphin sich mittels des Diureseversuchs keine Gewöhnung nachweisen ließ. Demnach scheint es sich bei der Tachyphylaxie und der Gewöhnung um zwei wesensverschiedene Reaktionen zu handeln. Ob man daraus aber den Schluß ziehen kann, daß die Diuresehemmung durch Morphin eher auf einem peripheren als einem zentral-nervösen Mechanismus beruht, sei weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Übrigens sind tachyphylaktische Erscheinungen beim Morphin offenbar schon von Jacobi[10] beobachtet und von Henschen[11] als solche gedeutet worden. Jacobi berichtet, daß bei schneller intravenöser Morphininjektion der sonst typische Schrei beim Hunde ausbleibt, wenn das Tier vorher bereits Morphin bekommen hat. Nach dem Bericht scheint es sich allerdings mehr um gelegentliche Beobachtungen als um systematische Untersuchungen zu handeln.

Die Bierschen[12] Untersuchungen über die bessere Verträglichkeit von Lokalanaestheticis bei intralumbaler Injektion nach einer Vordosis dürfte auch in dieses Gebiet fallen.

2. Tonephin.

Wir haben dieses Hormon zur Prüfung herangezogen, weil die tachyphylaktische Reaktion am Blutdruck sehr augenfällig ist. Zuerst wählten wir auch hier größere Zwischenräume bis zur zweiten Injektion. Da wir aber keine typischen tachyphylaktischen Erscheinungen beobachteten, gingen wir bis zu einem Intervall von $^1/_2$ Stunde herunter. Das Ergebnis möge einer von vier solcher Versuche mit kurzfristiger Reinjektion zeigen.

Also wir erhielten immer beim zweitenmal wieder eine deutliche Diuresehemmung, nie eine tachyphylaktische Reaktion. Dieser Befund sei noch kurz im Hinblick auf den Angriffspunkt der antidiuretisch wirksamen Substanzen besprochen. Bekanntlich zeigt Tonephin am Gefäßsystem ausgesprochen tachyphylaktische Erscheinungen, so auch am Herz-Lungenpräparat, s. dazu Rössler[13]. Wenn sich diese nur am Gefäßsystem, nicht aber im Diureseversuch nachweisen lassen, so spricht das dagegen, daß die Antidiurese über eine Gefäßwirkung geht.

---

[9] Klemt, E.: Arch. f. exper. Path. **175**, 328 (1934). — [10] Jacobi, C.: Med. Welt **1934**, S. 329. — [11] Henschen: siehe Fußnote 6. — [12] Bier, A.: Zbl. f. Chirurgie **56**, 706 (1929). — [13] Rössler, R.: Arch. f. exper. Path. **153**, 1 (1930).

Tabelle 2. Gruppe V.

25. XI. 1933.

12.15 und 13.15 Uhr erfolgte i. p. Injektion von je 1 ccm 0.2%iger Kochsalzlösung.

13.15 Uhr sk. Injektion von 2,2 E/kg Tonephin*.

Zeit	Harnmenge insgesamt in ccm	Zuwachs an Harn in ccm
13,15 h *	1,9	
13,45	2,5	0,6
14,15	nicht ausgedrückt	
14,45	2,7	0,2
15,15	3,5	0,8
15,45	4,9	1,4
16,15	6,6	1,7

1. XII. 1933.

12.10 und 13.10 Uhr erfolgte i. p. Injektion von je 1 ccm 0.2%iger Kochsalzlösung.

13.10 und 13.40 Uhr sk. Injektion von je 2,2 E/kg Tonephin*.

Zeit	Harnmenge insgesamt in ccm	Zuwachs an Harn in ccm
13,10 h *	1,7	
13,40 *	2,2	0,5
14,10	nicht ausgedrückt	
14,40	2,5	0,3
15,10	2,7	0,2
15,40	2,9	0,2
16,10	3,6	0,7
16,40	4,7	1,1
17,10	5,9	1,2

Die zeitliche Dauer der Verminderung der Harnmenge ist beim Tonephin und Morphin nicht wesentlich verschieden. Wir haben daher keine Veranlassung anzunehmen, daß Tonephin deshalb keine tachyphylaktische Reaktion erkennen läßt, weil die Wirkung der ersten Injektion zu flüchtig ist.

3. Ephetonin und Ephetonal.

Vom Ephetonin ist seine tachyphylaktische Reaktion bekannt. Dagegen soll Ephetonal diese nicht zeigen. Wir stellten zuerst die tödlichen Dosen für beide fest, sie betragen:

für Ephetonin . . . . . etwa 0,4 g/kg
„ Ephetonal . . . . . „ 0,9 „

Kreitmair[14] gibt die D. l. für Ephedrin mit 1 mg/g an. Seine wie unsere Mäuse starben unter Krampferscheinungen bei primärem Atemstillstand.

Wir gaben bei jeder Injektion 20% der D. l. Mehr kann man den Tieren nicht zumuten, sie bekommen dann insgesamt innerhalb von etwa 2 Stunden 40% der tödlichen Dosis, werden hochgradig erregt und vereinzelt sterben auch Tiere. Das dürfte weniger auf die gleichzeitige Wasserbelastung zurückzuführen sein, als vielmehr auf die Notwendigkeit, die Mäuse häufiger aus dem Behälter herauszunehmen, wobei sie leicht Krämpfe bekommen.

Eine ausgesprochene Diuresehemmung war weder bei Ephetonin noch bei Ephetonal zu erzielen. Wenn die Tiere bisweilen geringere Werte als beim Normalversuch aufwiesen, so erklärt sich das wohl durch die Unruhe und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, besonders nach der zweiten Injektion.

[14] Kreitmair: Arch. f. exper. Path. **120**, 218 (1927).

Das Ausbleiben der Diuresehemmung bei der Maus ist auffallend insofern, als beim wasserbelasteten Hund von Zunz und Mitarbeitern[15] ausgesprochene Harnverminderung nach Ephedrin beobachtet wurde. Demnach ließ sich bei der weißen Maus mit Ephetonin und Ephetonal keine Prüfung auf Tachyphylaxie im Diureseversuch durchführen.

Zusammenfassung.

1. Morphin zeigt im Diureseversuch eine ausgesprochene tachyphylaktische Reaktion.

2. Unsere Versuche mit Morphin deuten darauf hin, daß Gewöhnung und Tachyphylaxie wesensverschiedene Reaktionen sind.

3. Mit Tonephin ließ sich auch bei Reinjektion nach $^1/_2$ Stunde keine Tachyphylaxie an der Harnausscheidung nachweisen.

4. Dieser Befund spricht dafür, daß die antidiuretische Wirkung des Hypophysenhinterlappens nicht über die Nierengefäße geht.

5. Ephetonin und Ephetonal haben für die Maus eine tödliche Dosis von 0,4 bzw. 0,9 g/kg. Beide machen in 20% derselben keine typische Diuresehemmung. Unsere Methode kann daher in diesem Falle nicht zum Nachweis einer Tachylaxie herangezogen werden.

---

[15] Zunz, E., O. Vesselovsky u. S. Jagnovs: Arch. int. d. Pharm. **46**, 315 (1933).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: O. Gros.

Diureseversuche an der Maus.

V. Mitteilung: Untersuchungen über Scillaglykoside, Salyrgan und Kalium aceticum.

Von

M. R. Bonsmann und **M. Müller-Neff.**

(Eingegangen am 19. VI. 1935.)

Im folgenden soll eine Fortsetzung der von Bonsmann[1] begonnenen Bestimmungen der Diurese nach Einverleibung harnfördernder Mittel an der Maus gegeben werden. Es wurden geprüft Scillaglykoside, Salyrgan, essigsaure Salze und Decholin. Dabei wurde auch auf Änderungen des Blutdruckes (Messungen nach unserer Methode[2]) geachtet. Im Verlauf der Untersuchungen ergab sich die Notwendigkeit, auf die Verwertbarkeit der tödlichen Dosis (D. l.) als Basis für die Beurteilung der Lage der therapeutischen Breite näher einzugehen.

Die Methodik.

Die Methodik war die in unseren früheren Versuchen[1] angewendete. Ergänzend dazu ist zu bemerken, daß in der bisherigen Versuchsanordnung, bei der die Tiere früh 2 Stunden ohne Wasser und Nahrung gelassen wurden, öfter Gruppen beobachtet wurden, die eine zu große normale Harnausscheidung (1 ccm und vereinzelt sogar mehr) hatten. Da verschiedene Versuche, durch Änderung der Kost niedrigere Werte zu bekommen, fehlschlugen, kehrten wir zur ursprünglichen Diät: Muskator, dem wir etwas Hanf und Glanz (Kanarienvogelfutter) zusetzten, zurück, nahmen aber den Tieren jedesmal bereits abends vor dem Versuch das Wasser weg. Die Maus ist ein Nachttier und nimmt auch wohl nachts die größte Flüssigkeitsmenge zu sich. Daraus, daß wir anfangs noch über Nacht den Tieren das Wasser ließen, erklären sich einige hohe Normalwerte. Manche Gruppen mit starker Normalausscheidung zeigen aber auch hohe Harnwerte unter der Wirkung von Diureticis, jedoch ist in solchen Fällen damit zu rechnen, daß dabei die physiologische Breite im Wasserhaushalt überschritten wird. Man tut allgemein gut, solche Gruppen auszusuchen oder zusammenzustellen, die eine mittlere Harnausscheidung von etwa 0,5 ccm in 4 Stunden haben. Übrigens haben wir noch nach Monaten bei der gleichen Gruppe immer wieder den gleichen Durchschnittswert gefunden.

---

[1] Bonsmann, M. R.: Arch. f. exper. Pathol. **175**, 322 (1934). — [2] Bonsmann, M. R.: Ebenda **176**, 460 (1934).

Hier sei angefügt, daß die Eiweißausscheidung im Harn der Maus nicht durch die Bauchpalpation beim Ausdrücken verursacht wird, da wir schon beim ersten Ausdrücken ganz neu eingestellter Mäuse eine Trübung des Harns auf Zusatz eiweißfällender Reagentien fanden. Sie kann auch nicht auf Beimengung von Sekret der Samenblasen beruhen. Zwar ist der negative Befund von Samenfäden im Sediment nicht entscheidend (s. Jaffe[3]), aber wir fanden auch im ebenso gewonnenen Harn von Weibchen die Eiweißprobe positiv.

Die Ermittlung der normalen Urinausscheidung erfolgte stets nach subkutaner Injektion von 0,2 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung. Die injizierten Diuretica wurden auch stets in 0,2 ccm Gesamtflüssigkeitsmenge subkutan gegeben. Die Bestimmung der tödlichen Dosis geschah in der üblichen Weise durch Einspritzung unter die Haut.

I. Scillapräparate.

Der diuretische Effekt der Scillaglykoside (neuere Literatur s. bei Lendle[4]) deckt sich bekanntlich nicht vollständig mit dem der Digitaliskörper. Denn es gibt klinische Fälle, in denen die letzteren nicht wirksam sind, während die ersteren noch Harnvermehrung machen. Auch in der Naturheilkunde spielt die Scilla eine Rolle.

Nach den Erfahrungen am Krankenbett scheinen die galenischen Präparate bisweilen besser zu wirken, als die der Industrie. Für unsere Untersuchungen kamen aber aus technischen Gründen nur die letzteren in Frage.

A. Scillaren:

Wir untersuchten das Präparat, das von der Firma Sandoz in Ampullen geliefert wird und das nach Auskunft der Fabrik Scillaren B in wässeriger Lösung enthält. Die tödliche Dosis beträgt 0,6 ccm/20 g Tier = 0,0003 g/20 g = 0,015 g/kg. Der Tod erfolgte $1^1/_2$—2 Stunden nach der Injektion ohne Krämpfe meist an primärem Atemstillstand. Zu unseren Diureseversuchen

Tabelle 1. Scillaren B.

Gruppe	ccm Scillaren pro 20 g Maus	% D. l.	Normalausscheidung	Ausscheidung nach Scillaren	Ausscheidung nach Scillaren in % der Normalausscheidung
VI	0,03	5,0	1,0	0,9	90,0
V	0,05	8,3	0,8	2,2	275,0
VII	0,06	10,0	0,6	2,0	333,3
VIII	0,06	10,0	0,9	0,9	100,0
III	0,06	10,0	1,1	1,0	90,0
G	0,09	15,0	0,7	1,9	253,0
D	0,09	15,0	0,6	1,1	183,3
A	0,09	15,0	0,4	1,0	250,0
I	0,09	15,0	0,7	2,2	311,0

[3] Jaffe: Anatomie u. Pathologie d. Spontanerkrankungen . . . Berlin 1931. — [4] Lendle, L.: Heffters Handb., Ergänzungswerk I, 1935.

gaben wir den Tieren 0,00075 – 0,0022 g/kg = 5–15% D. l. Das Ergebnis zeigt die Tabelle 1.

Demnach haben wir mit 2 Ausnahmen von 8% der D. l. an aufwärts eine gute Harnvermehrung, die bei 15% D. l. bis über das Dreifache des Normalwertes (dazu noch bei ziemlich hoher Normalausscheidung) geht. Dieses Ergebnis stimmt gut überein mit den Befunden von Burckhardt[5], die demnächst veröffentlicht werden. Er untersuchte neben Scillaren B auch A, ferner Digilanid und Thyroxin.

B. Scillicardin:

Dieses Präparat wird von der Firma Degen & Kuth auch in Ampullen hergestellt, deren Inhalt wir für unsere Versuche brauchten.

Die tödliche Dosis für diese Ampullenlösungen beträgt 0,07 ccm pro 20 g Maus. Die Tiere sterben 2–3 Stunden nach der Einspritzung unter Streckkrämpfen. Das Vergiftungsbild ähnelt dem, wie es Winton[6] für das Rattengift der Scilla beschrieben hat. Nun teilte die Herstellerfirma mit, daß sie ihr Präparat aus der weißen Meerzwiebel darstellt. Nach Winton enthält aber diese nur sehr geringe Mengen des Giftes, das hauptsächlich in der roten Zwiebel vorkommt. Wir können also über die Art des Giftes, das die Tiere tötet, keine näheren Angaben machen.

Bis zu 30% der D. l. hatten beim Scillicardin keinen Einfluß auf die Diurese. Bei 40% der D. l. wurde aber eine deutliche, wenn auch nicht immer hochgradige Vermehrung der Harnmenge beobachtet, wie Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2. Scillicardin.

Gruppe	ccm Scillicardin pro 20 g Maus	% D. l.	Normalwert	Auscheidung nach Scillicardin	Ausscheidung nach Scillicardin in % der Normalausscheidung
IV M	0,021	30	0,9	0,9	100,0
V	0,021	30	0,7	0,7	100,0
VI	0,021	30	1,0	0,7	70,0
III	0,028	40	1,0	2,5	250,0
IV	0,028	40	0,9	1,5	166,6
V	0,028	40	0,7	0,9	128,6
6	0,028	40	0,8	2,0	250,0
E	0,028	40	0,5	1,2	240,0
F	0,028	40	0,8	1,1	138,0

Bemerkenswert ist, daß die Tiere mit 40% der D. l. bereits eine deutliche Schädigung zeigten: Unruhe, Hypotonie und herabgesetzte Hauttemperatur. Trotzdem war die Harnmenge vermehrt. Bei der weiteren Beobachtung erholten sich die meisten Tiere wieder, aber es starben auch einige im oder kurz nach dem Versuch, ein Beweis dafür, wie nahe bei diesem Präparate die diuretische Dosis (D. d.) an der D. l. liegt.

[5] Burckhardt, H.: Inaug.-Diss. Leipzig, 1935. — [6] Winton, F. R.: J. of Pharm. and exp. Therap. **31**, 123 (1927).

Nach den bisher gewonnenen Zahlen würde man nun annehmen, daß Scillicardin erst in einer Dosis, die viermal giftiger ist als die des Scillaren, diuretisch wirkt. Um aber keine voreiligen Schlüsse zu ziehen, seien zur Beurteilung der therapeutischen Breite noch andere Werte herangezogen, die wir in Tabelle 3 zusammenstellen.

Tabelle 3.

	Diuretische Dosis pro 20 g Maus in ccm	Letale Dosis pro 20 g Maus in ccm	Herzdosis beim Frosch pro ccm	Therapeutische Dosis Mensch in ccm
Scillicardin	0,028	0,07	680 F. D.	1
Scillaren.	0,05	0,6	450 F. D.	1
Anzahl von ccm Scillicardin, die 1 ccm Scillaren ersetzen können	$\frac{0{,}56}{1}$	$\frac{0{,}116}{1}$	$\frac{0{,}66}{1}$	$\frac{1{,}0}{1}$

Die erste Spalte enthält die geringste diuretische, die zweite die geringste tödliche Dosis in ccm der Originallösungen pro 20 g Maus sowohl für Scillicardin wie Scillaren. Sodann führen wir die in je 1 ccm Scillicardin und Scillaren von uns festgestellten F. D. an. Die letzte Spalte geht davon aus, daß beim Menschen der Ampulleninhalt etwa in gleicher Menge verwendet wird.

Rechnet man die verschiedenen Ergebnisse so um, daß man alle Werte auf 1 ccm Scillaren bezieht, so ergeben sich für Scillicardin die Zähler der untersten Reihe der Tabelle.

Demnach besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der diuretischen Wirkung von Scillicardin und Scillaren bezogen auf den Herzeffekt. Bezüglich der letzten Spalte, der die Anwendungsweise beim Menschen berücksichtigt, ist zu sagen, daß der Inhalt einer Scillicardinampulle sowohl mit Bezug auf die Herzwirkung beim Frosch wie hinsichtlich des diuretischen Effektes bei der Maus etwas stärker wirken dürfte, als die gleiche Menge der Scillarenlösung, wie sie im Handel ist.

Dagegen ist die D. l. für die Maus (Spalte 2) für Scillaren fünfmal höher als für Scillicardin, d. h. letzteres ist fünfmal giftiger als ersteres. Da Scillaren kristallin ist, im Scillicardin aber noch eine Reihe von Begleitstoffen vorhanden sein dürften, liegt es nahe, anzunehmen, daß die letzteren die D. l. so außerordentlich herabsetzen. Wir würden also durch eine Schädigung, die mit der diuretischen Wirkung zunächst nichts zu tun hat, veranlaßt, das Präparat für ungeeigneter zu halten. Das ist es sicher für die Maus; es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß gerade diese Tierart besonders empfindlich gegen bestimmte Balaststoffe der Scilla — es braucht nicht gerade das typische Nagergift zu sein — ist. Es dürfte aber Fälle geben, in denen man zur Beurteilung der therapeutischen Breite nicht ohne weiteres die Beziehung D. d. zu D. l. mit der anderer Diuretika in Parallele

setzen darf. Eine Mahnung zur Vorsicht kann, wie auch in diesem Falle, die verschiedene Todesart sein; Wir gehen darauf später noch ein. Jedenfalls muß die Eigenart der Reaktionsweise jeder Tierart besonders berücksichtigt werden.

Die Messung des Blutdruckes 1 Stunde nach der Injektion diuretisch wirkender Dosen von Scillicardin und Scillaren ergab normale Durchschnittswerte.

Zusammenfassend fanden wir demnach bei Scillaren in 10%, bei Scillicardin 40% der D. l. eine Vermehrung der Harnausscheidung ohne Änderung des Blutdruckes. Die Diurese war beim letzteren Präparat weniger regelmäßig und ausgesprochen und es zeigte sich öfter eine Schädigung der Tiere.

Da die Maus besonders empfindlich gegen gewisse Begleitstoffe der Scilla zu sein scheint, darf die Berechnung der D. d. in % der D. l. nicht verallgemeinert werden.

II. Salyrgan[7].

Die Untersuchungen dieses Quecksilberpräparates waren schon von Bonsmann[1] in Angriff genommen, eine positive Wirkung aber nicht erzielt worden. Der Wert unserer Methode wurde zweifelhaft, wenn bei einer so wichtigen Gruppe der Diuretika ein harntreibender Effekt nicht zu zeigen war. Deshalb wurden systematisch die verschiedensten Dosen geprüft. Dazu war es nötig, nicht zu nahe an toxische Mengen heranzugehen und es wurde deshalb zunächst die D. l. festgelegt. Hierbei mußten wir uns von vornherein in einer bestimmten Richtung entscheiden.

Toxikologisch beherrscht der Sekundärtod bei der Quecksilbervergiftung so sehr unser Interesse und ist für die Giftigkeit dieser Verbindungen so ausschlaggebend, daß man geneigt wäre, den nach einer Reihe von Tagen erfolgenden Tod an Urämie oder Versagen des Kreislaufes für die Bestimmung der D. l. anzusetzen. Wir haben aber den akuten, in spätestens 24 Stunden erfolgenden Exitus für unsere Versuche zugrunde gelegt aus folgenden Überlegungen: erstens war das auch bei den anderen untersuchten Diureticis geschehen, sodann aber ist die Beurteilung eines Sekundärtodes bei vielen Giften, besonders bei Kleintieren, nicht so einwandfrei möglich, wie z. B. bei den Kampfgasen der Phosgenreihe, deren Tödlichkeitsprodukt sich auf dem erst allmählich sich entwickelnden und leichterkennbaren Lungenödem aufbaut. An der Maus wird man schwer den Tod durch Urämie feststellen können und es liegt dann nahe, daß man eine Reihe von anderen unübersehbaren Schädigungen, ja bei längerer Beobachtung schließlich sogar den bei der Maus gar nicht so seltenen Spontantod in die Berechnung mit einbezieht.

[7] Neuere Literatur siehe bei G. Orzechowski: Jahreskurse für ärztliche Fortbildung **26**, Heft 4 (1935).

Würde man also den Sekundärtod zur Basis für die Beurteilung der therapeutischen Breite eines Giftes machen, so würde diese an sich schon schwankende Grundlinie noch mehr an Halt einbüßen. Denn daß auch bei akutem Tod diese anders zu beurteilen ist, wenn er beispielsweise unter primärem Atemstillstand, als wenn er unter Herz- oder Kreislauflähmung erfolgt ist und daß die Art der verwendeten Tiere weitgehende Berücksichtigung verdient, sahen wir im vorigen Abschnitt.

Selbst beim Menschen ist der Quecksilbertod innerhalb weniger Stunden nach der Einnahme beobachtet und wird als Herztod angesehen [8, 9]. Beim Hunde beschreibt Jackson[10] den akuten Tod durch Salyrgan unter Kammerflimmern.

Wir fanden mit Salyrgan in 5%iger Lösung bei subkutaner Injektion eine D. l. von 0,08 ccm/20 g Maus innerhalb mehrerer Stunden mit Zuckungen ohne eigentliche Krämpfe anscheinend unter primärem Herzstillstand.

Man muß beim Quecksilber den diuretischen Effekt trennen von der toxischen Polyurie. Diese letztere erscheint bei Vergiftungsdosen, die in der Nähe der für den Sekundärtod liegen. Die Dosis für diesen beträgt nach unseren Untersuchungen 0,05 ccm/20 g Tier, d. h. nach dieser Menge gehen noch regelmäßig Tiere im Verlaufe von mehreren Tagen ein. Wenn man mit 0,01—0,012 ccm/20 g noch eine vermehrte Harnausscheidung bekommt, so ist anzunehmen, daß diese diuretischer, nicht toxischer Natur ist. Wir bringen nun unsere Befunde in Tabelle 4.

Tabelle 4. Salyrgan.

Gruppe	ccm Salyrgan pro 20 g Maus	% D. l. primär	Normalwert	Ausscheidung nach Salyrgan	Verhältnis von Ausscheidung nach Salyrgan zum Normalwert in %
III	0,005	6,0	1,1	1,2	109,0
IV	0,005	6,0	1,0	1,6	160,0
VII	0,005	6,0	0,6	0,9	150,0
II	0,0075	9,5	0,8	2,0	250,0
VIII	0,01	12,5	0,6	1,0	167,3
II	0,01	12,5	0,8	1,7	212,5
A	0,012	15,0	0,4	0,9	225,0
D	0,012	15,0	0,6	1,5	250,0
G	0,012	15,0	0,75	1,0	133,0

Zwischen 10—15% der primär tödlichen Dosis [D. l.] (= 20—25% der sekundär letalen Dosis) hatten wir fast regelmäßig eine deutliche Diuresesteigerung. Diese dürfte, wie wir aus unseren Vorversuchen schließen, in einem engem Bereiche liegen. Darauf ist auch wohl unser ursprünglich negatives Ergebnis zurückzuführen.

---

[8] Balázs, J.: Sammlung von Vergiftungsfällen **4**, C 37 (1933). — [9] Starkenstein, Rost, Pohl: Toxikologie, S. 159. — [10] Jackson, D. E.: J. of Pharm. and exp. Therap. **29**, 471 (1926).

Blutdruckversuche ergaben, daß im Bereich der diuretisch wirksamen Dosen (= 15% D. l.) etwa 1 Stunde nach der Injektion bei allen Tieren eine ausgesprochene Steigerung des Blutdruckes um 20—30% der Norm zu finden war.

Bei höheren Salyrgandosen (30% D. l.) wurden sogar Blutdrucksteigerungen von 70—80% festgestellt, wie Tabelle 5 zeigt.

Im akuten Versuch hat Jackson[10] eine Blutdrucksteigerung bereits beim Hunde beschrieben, während sie sich von Knud Möller[11] beim Kaninchen nicht nachweisen ließ. In Dosen von 0,4 ccm 2%iger Sylarganlösung/kg Tier haben wir bei der Katze, und zwar sowohl bei der narkotisierten wie auch bei der dekapitierten keine Erhöhung des Blutdruckes feststellen können.

Tabelle 5. Blutdruckversuche nach Salyrgan.

Gruppe	Normaler Blutdruck	Blutdruck nach Salyrgan 15% D. l.
II. weiß	95	130
blau	100	123
gelb	100	132
rot	95	118
I. gelb	90	120
weiß	80	132
rot	95	130
blau	85	125
		Salyrgan 30% D. l.
III. gelb	90	165
blau	90	155
weiß	95	160

Wir fanden danach bei der Maus in 10—15% der primär tödlichen oder 20—25% der sekundär letalen Dosis eine ausgesprochene Diurese von bis zu 250% der Norm mit gleichzeitiger Steigerung des Blutdruckes um 20—30%. Wir nahmen die akut tödliche Dosis als Grundlage der Berechnung, weil die allerdings praktisch zur Beurteilung der Giftigkeit wichtigere Dosis für den Sekundärtod weniger scharf zu ermitteln war.

III. Kalium aceticum.

Bei den Untersuchungen mit Kalium aceticum gingen wir von der 33%igen Lösung des Liquor kalii acetici aus. Die tödliche Dosis für die Maus beträgt 0,25 ccm subkutan = 0,08 g/20 g Tier. Die Tiere sterben unter allgemeiner Hypotonie ohne Krämpfe anscheinend am primären Herzstillstand.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen mit subcutaner Injektion zeigt Tabelle 6.

Demnach haben wir in 10% der D. l. bereits eine angedeutete Diurese, die bei 20% der D. l. ausgesprochen ist.

Nach den Untersuchungen von Kodama[12] wurde auch bei anderen Acetaten diuretische Wirkung erzielt.

[11] Möller, K.: Arch. f. exper. Pathol. **164**, 242 (1932). — [12] Kodama: Ronas Ber. **61**, 151 (1931).

Tabelle 6. Kalium aceticum.

Gruppe	Kal. acet. pro 20 g Maus in g	% D. l.	Normalwert	Ausscheidung nach Kal. acet.	Verhältnis der Ausscheidung nach Kal. acet. zum Normalwert in %
B	0,0082	10	0,3	0,5	166,6
H	0,0082	10	0,7	0,9	128,6
C	0,0082	10	0,4	0,6	150,0
4	0,0165	20	0,4	1,0	250,0
5	0,0165	20	0,5	0,9	180,0
6	0,0165	20	0,4	0,8	200,0
E	0,0165	20	0,5	1,3	260,0
B	0,0165	20	0,3	0,7	233,3
C	0,0165	20	0,4	1,0	250,0

Wir prüften deshalb auch die harntreibende Wirkung von Natrium- und Calciumacetat, und zwar in Mengen, die ihrem Gehalt an Essigsäure entsprechen, bei Natriumacetat bezogen auf 20%, bei Calciumacetat auf 20—10% der D. l. von Kaliumacetat.

Wie Tabelle 7 zeigt, hat das Na-Acetat keine ausgesprochen diuretische Wirkung. Bei Ca-Acetat gestaltete sich die Prüfung etwas schwieriger. Mit Mengen, die 20% der D. l. von Kalium aceticum entsprechen (= 0,0165 g Ca. ac./20 g Maus) starben nämlich einige Tiere, so daß anzunehmen ist, daß diese Dosis nahe der letalen liegt. Auch bei 0,012 g Ca. ac. war das hier und da noch der Fall. Erst 0,0082 g Ca. ac. subkutan wurde vertragen. Diese Menge entspricht aber 10% der D. l. von Kalium aceticum und diese Dosis wirkt beim Kalium aceticum bereits nicht mehr sicher diuretisch. Da wir auch mit 0,0082 g Ca. ac./20 g Tier keine vermehrte Harnausscheidung bekamen, dürfte anzunehmen sein, daß bei der Maus der Essigsäure kein nennenswerter diuretischer Effekt zukommt.

Eine Änderung des Blutdruckes haben wir in diuretisch wirksamen Dosen von Kaliumacetat nicht feststellen können.

Tabelle 7.

Gruppe	g/20 g Maus	Normalwert	Ausscheidung nach	Verhältnis von Ausscheidung nach Na- bzw. Ca-Acetat zum Normalwert in %
F	0,023 Na. ac.	0,8	Na. ac. 1,0	125
H	0,023 „	0,7	„ 0,9	129
C	0,023 „	0,5	„ 0,6	120
E	0,023 „	0,8	„ 0,9	110
4	0,0165 Ca. ac.	0,4	Ca. ac. 0,4	100
6	0,0165 „	0,4	„ 0,5	125
B	0,0165 „	0,4	„ 0,3	75
A	0,012 „	0,5	„ 0,2	40
H	0,012 „	0,9	„ 0,6	66
C	0,0082 „	0,5	„ 0,6	120
E	0,0082 „	0,8	„ 0,8	100
F	0,0082 „	0,8	„ 0,9	112

IV. Decholin.

Die Desoxycholsäure wird neuerdings von klinischer Seite als Diuretikum angegeben[13], ist aber wohl hauptsächlich in Kombination mit anderen Präparaten wirksam. Wir verwendeten die 5%ige Ampullenlösung. Eine D. l. haben wir bei der Maus nicht feststellen können.

Wir haben bis zu 0,2 ccm unverdünnter Lösung gegeben und keine Vermehrung der Harnmenge bekommen.

Zusammenfassung.

1. Scillaren macht in 10% der D. l. eine ausgiebige Diurese, dagegen Scillicardin erst in 40% D. l., wobei diese nicht bei allen Gruppen sehr ausgeprägt war und eine Reihe von Tieren eine ziemlich erhebliche Schädigung zeigte.

2. Während die für den Frosch herzwirksame und die für die Maus diuretische Dosis bei Scillaren und Scillicardin etwa parallel gehen, hat das letztere Präparat eine wesentlich niedrigere D. l. für die Maus. Die höhere Giftigkeit für die Maus wird auf Begleitstoffe zurückgeführt, gegenüber denen diese Tierart besonders empfindlich zu sein scheint.

3. Salyrgan macht in 10—15% der D. l. eine ausgesprochene Vermehrung der Harnausscheidung, die nicht als toxische aufzufassen ist.

Bei Festlegung der D. l.. die 0,08 ccm/20 g Maus betrug, wird die Verwendungsmöglichkeit des primären und sekundären Todes sowie die Berücksichtigung der Todesart besprochen.

4. Bei Kalium aceticum findet sich in 20% der D. l. eine Diurese von bis zu 250% der Norm. Natrium- und Calciumacetat zeigen in äquivalenten Gaben keine harntreibende Wirkung, ebenso nicht Decholin.

5. In diuretisch wirksamen Mengen wurde bei Salyrgan eine Blutdrucksteigerung von 20—30% der Norm gefunden, dagegen nicht bei den Scillapräparaten und beim Kalium aceticum.

---

[13] Stanojević, B. u. O. Andrić: Münch. med. Wschr. **1935**, S. 416.

Aus dem Institut für Pathologie (Geheimrat von Krehl) des Kaiser Wilhelm-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg.

Über den Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel der weißen Ratte.

I. Mitteilung: Normaltiere.

Von

Dr. **R. Wetzel**, Dr. **H. Wollschitt**, Dr. **H. Ruska** und Dr. **Th. Oestreicher.**

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. VI. 1935.)

Der Stoff- und Kraftwechsel, den wir am Gesamttier untersuchen, ist ein komplexer Vorgang, der sich aus dem Stoffumsatz und den energetischen Bedürfnissen der Organe herleitet. Die Stoffwechselforschung der älteren Schule, die auf die grundlegenden Arbeiten von Pettenkofer, Voit, Pflüger und Rubner zurückgeht, hat im sogenannten Ruheumsatz eine allen Lebewesen charakteristische Größe erkannt, die zum Bedarf und den Leistungen des Gesamtorganismus in bestimmten gesetzmäßigen Beziehungen steht. Rubner hat dabei vorzugsweise energetische Beziehungen angenommen und den Bedarf der Zelle als im wesentlichen energetisch bedingt angesehen, obwohl schon vor ihm Voit die Zelleistung aus stofflichen Vorgängen herleitete und den Nährstoffen außer einer allgemein energetischen noch eine besondere stoffliche Bedeutung zumaß.

Die Weiterentwicklung der Stoffwechselforschung hat sich wieder mehr der stofflichen Auffassung zugewandt, nachdem man erkannt hatte, daß bestimmte Stoffwechselprobleme, wie z. B. die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe, von der energetischen Seite allein, ohne eingehende Würdigung ihrer stofflichen Bedingungen, nicht aufzuklären waren. Man verlegte nun aber den Schwerpunkt der Betrachtung vom Gesamtkörper in die einzelnen Organe bzw. in die Zelle selbst, um zunächst hier, wie früher dort, die allgemeinen Gesetze der stofflichen und energetischen Umsetzungen aufzuklären. Die grundlegenden Arbeiten von O. Warburg und H. Wieland, die den komplizierten Vorgang der Zellatmung auf einfache katalytische Prozesse, der Aktivierung von Sauerstoff und Wasserstoff, zurückführen konnten, haben hier Entscheidendes geleistet.

Von anderer Seite wurde versucht, die energieliefernden Prozesse des Organismus aus chemischen Vorgängen des Zellstoffwechsels abzuleiten. So wurden vor allem die bei der Tätigkeit des Muskels ablaufenden chemischen Reaktionen eingehend untersucht, weil man hoffte, aus den am Muskel erhaltenen Ergebnissen einen allgemeinen Einblick in die Natur der kraftliefernden Prozesse zu gewinnen. Kein Zweig der Stoffwechselforschung ist so nahe an dieses Ziel herangekommen, wie die moderne Muskelphysio-

logie durch die Arbeiten von v. Fürth, Embden, Hill, Meyerhof und Lohmann. Sie haben uns nicht nur den beinahe lückenlosen Abbauweg der Kohlehydrate aufgezeigt, sondern auch diejenigen Teilreaktionen geklärt, welche die Energie für die Muskelkontraktion liefern. Sie haben aber auch der alten Voitschen Auffassung recht gegeben, daß der Bedarf der Zelle nicht nur kalorisch bedingt sein kann, d. h. also im wesentlichen nur ihren Energiegehalt zu berücksichtigen hat, sondern daß die Natur bzw. die chemischen Eigenschaften der betreffenden Stoffe von großer Bedeutung sind.

Die Frage nach der Übertragbarkeit der am Muskel gefundenen Verhältnisse auf andere Organe ist dagegen noch so gut wie ungeklärt. Die besondere Aufgabe der Erzeugung mechanischer Energie, die dem quergestreiften Muskel innewohnt, findet sich außer beim Herzen und der glatten Muskulatur doch nur in sehr beschränktem Maße bei den sekretorischen Organen und dem Stützgewebe. Deren ganz andere funktionelle Bedeutung ließe auch andere chemische Vorgänge erwarten. Immerhin kann man aus der Tatsache, daß sich in allen bisher untersuchten Körpergeweben Glykogen und Milchsäure auffinden ließen, schließen, daß sich die Rolle der Kohlehydrate nicht nur auf die bei der Muskelkontraktion ablaufenden energieliefernden Prozesse beschränkt. Diese Annahme gewinnt durch die letzten Untersuchungen von Meyerhof und Lohmann weitere Bedeutung, aus denen hervorgeht, daß die Milchsäurebildung aus Kohlehydraten nicht mehr, wie man bisher angenommen hat, direkt an der Energielieferung für den Kontraktionsvorgang beteiligt ist, sondern nur indirekt dadurch, daß sie die freie Energie für die Resynthese der Kreatinphosphorsäure aus Kreatin und Phosphorsäure liefert. Die anaerobe Kohlehydratspaltung würde dadurch eine viel allgemeinere Bedeutung gewinnen. Sie ist im Muskel mit Reaktionen verknüpft, die den Kontraktionsvorgang auslösen und könnte ebenso gut in anderen Organen an irgendeiner Stelle als energieliefernder Vorgang in deren Betriebsstoffwechsel eingreifen.

Auch für die aerobe Oxydation der Kohlehydrate, die im Muskel mit der Resynthese der Milchsäure zu Glykogen gekoppelt ist, ist nach Oppenheimer eine für alle Zellen allgemeine Bedeutung wahrscheinlich.

Andererseits blieb noch die Frage nach der Bedeutung der anderen Zellstoffe übrig. Sie ist noch am ungeklärtesten für das Fett, über dessen Abbau wir noch sehr wenig wissen. Wie weit es imstande ist, die Kohlehydrate bei deren Mangel im Muskel zu ersetzen, ist insofern geklärt, als seine Verwendung als Betriebsstoff grundsätzlich erwiesen ist. Fraglich ist allerdings, ob es als vollwertiger Ersatz für die Kohlehydrate dienen kann. Hier stehen sich die Befunde am isolierten kohlehydratarmen Muskel, die eine beträchtliche Leistungsabnahme erwiesen und Untersuchungen am Gesamttier, die nur eine geringfügige oder gar keine Abnahme der Arbeitsfähigkeit zeigten, gegenüber. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß auch im kohlehydratarmen Organismus der Muskel mit ausreichenden Kohle-

hydratmengen versorgt wird, die an einer anderen Stelle aus Fett oder Eiweiß gebildet werden.

Wir berühren hier eines der viel umstrittensten Gebiete der Stoffwechselforschung, die Frage nach der Umwandlungsmöglichkeit von Fett in Kohlehydrat. Es würde zu weit führen, alle hierher gehörigen Arbeiten zu besprechen, weshalb auf die ausgezeichneten Sammelreferate von Rosenfeld[1] und Geelmuyden[2] verwiesen sei, die eine Zusammenstellung der älteren Literatur enthalten. Die überwiegende Mehrheit der Autoren steht heute auf dem Standpunkt, daß eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrate möglich ist, schon weil der umgekehrte Vorgang experimentell sichersteht und eine Reversibilität biologischer Prozesse allgemein angenommen werden kann. Trotzdem gibt es noch entschiedene Gegner dieser Auffassung wie F. von Müller, Lusk und Thannhauser, welche die bisher angeführten Gründe nicht für stichhaltig ansehen. Wertheimer[3] hat neuerdings in einer größeren Reihe von Arbeiten zu dem Problem der Fettwanderung und Umwandlung Stellung genommen. Er ging dabei, gestützt auf ältere histologische Untersuchungen von Nordmann[3a], die sich mit der Innervation des Fettgewebes beschäftigen, von der Frage nach dem Mechanismus der Fettmobilisation aus, die als erster Vorgang der Fettwanderung vorausgehen dürfte und konnte für sie sowohl nervöse als auch hormonale Regulationen nachweisen. Wertheimer nimmt an, daß die Fettmobilisation durch den Glykogenschwund in der Leber ausgelöst wird, neuerdings haben Hoffmann und Anselmino dafür ein Hypophysenhormon verantwortlich gemacht. Die Fettwanderung unterbleibt bei der Durchschneidung des oberen Brustmarks, sowie unter Insulineinfluß. Beide Einwirkungen haben aber auch einen Einfluß auf die Fettumwandlung in der Leber, die durch sie beschleunigt wird und zu einer Erhöhung des Glykogengehalts bei gleichzeitigem Verschwinden der Acetonkörper führt. Die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat verläuft nach Wertheimer demnach in zwei Etappen. Es findet zunächst ein Abbau des Fettes bis zu den Acetonkörpern statt, der weitgehend unabhängig von den erwähnten neurohumoralen Einflüssen zu sein scheint. Der zweite Vorgang besteht aus einem Aufbau der Acetonkörper zu Kohlehydraten.

Über den Chemismus der Fettoxydation ist seit Knoops Theorie der β-Oxydation, die einen stufenweisen Abbau unter Ablösung von jeweils zwei C-Atomen vorsieht, wenig Neues bekannt geworden, abgesehen von den Arbeiten von Leathes und Raper sowie Verkade. Der erste Angriff führt neben der Spaltung der Neutralfette in Fettsäuren und Glycerin zu einer Bindung der freien Fettsäuren an Glycerinphosphorsäuren und Basen (Cholin) zu Phosphatiden. Diese sind im Gegensatz zu den trägen Fettsäuren selbst durch ihre größere Ionisierung dem Angriff der Zelle weit

[1] Rosenfeld, G.: Arch. f. Physiol. **1** (1), 651; **2** (1), 50. — [2] Geelmuyden: Ebenda **21** (1), 274; **22**, 51. — [3] Wertheimer: Pflügers Arch. **213**, 256, 262, 280, 287; **217**, 728. — [3a] Nordmann: Z. f. d. ges. exp. Med. **48**, 84.

zugänglicher. Interessant ist hier die Parallelität zum Kohlehydratabbau, bei dem die Phosphorylierung ebenfalls den ersten Abbau einleitet. Gleichzeitig oder anschließend an die Phosphatidbildung findet nun eine Dehydrierung der Fettsäureketten unter Entstehung von C-Doppelbindungen statt. Hierauf weisen die wesentlich höheren Jodzahlen der Organfette bzw. Phosphatide hin. Über die Stufen des weiteren Abbaues haben wir keine sichere Kenntnis mehr. Wir wissen nur, daß die Acetonkörper, die bei Störungen des Kohlehydratstoffwechsels auftreten, aus dem Fettabbau stammen.

Die zentrale Bedeutung der Leber im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel ist neuerdings durch das erhöhte Interesse, das man den Vorgängen in der Peripherie entgegenbringt, etwas eingeschränkt worden. Wertheimer konnte zeigen, daß im Fettgewebe selbst Umbauvorgänge stattfinden, und zwar zunächst nachweislich bei der Auffüllung der Fettdepots nach Hunger und Kohlehydrat-Eiweiß-Wiederernährung. Er fand als erstes Zeichen einer Fettneubildung eine erhebliche Glykogenzunahme.

Andererseits kann man sich natürlich fragen, ob das Fett nicht auch besondere Funktionen in der Zelle zu verrichten hat, die an seine chemischen Umsetzungen gebunden sind. Das könnte insbesondere für die Phosphatide zutreffen, die sich in allen Körperzellen finden. Man mißt ihnen dort allerdings eine mehr physikalisch-chemische Bedeutung zu. Wie weit sie sich aber in der normalen kohlehydratreichen Zelle an den Umsetzungen beteiligen, ist noch ganz unklar.

Das Eiweiß nimmt unter den übrigen Zellstoffen insofern eine Sonderstellung ein, als es mit seiner Hauptmasse am Aufbau des Protoplasmas beteiligt ist und nur zum kleineren Teil den energetischen Bedürfnissen der Zelle dient. Nur bei reichlicher Zufuhr nimmt es in nennenswertem Maß an den Verbrennungsprozessen teil. Im allgemeinen sucht der Organismus seinen Eiweißbestand zu schonen. Allerdings wird eine kleine Menge Eiweiß auch bei fehlender Zufuhr immer zersetzt. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß die Zelle für bestimmte Verbrennungen eine gewisse Menge von Aminosäuren braucht, die durch andere Zellstoffe nicht ersetzbar sind. Sie kann allerdings durch diese, insbesondere durch Kohlehydrate wesentlich eingeschränkt werden. Im Hunger kommt der Eiweißzersetzung sicher noch eine Bedeutung für die Zuckersynthese zu. Es ist bekannt, daß die Zelle aus dem desaminierten Rest bestimmter Aminosäuren besonders leicht Glykogen bilden kann.

Neuerdings ist von E. G. Schenck[4] versucht worden, die stofflichen Änderungen des Eiweiß zur Grundlage aller Stoffwechselvorgänge zu machen. Er gründete sich dabei auf die schon länger bekannte Tatsache, daß der Grundumsatz in enger Beziehung zu der Menge des organisierten Eiweiß steht. Er konnte nun zeigen, daß dessen Zusammensetzung nicht

[4] Schenck, E. G.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. **46**, 269.

konstant, sondern in Abhängigkeit von der jeweiligen Stoffwechsellage einem dauernden Wandel unterworfen ist. In dieser wechselnden Organisation sieht er das Wesen aller stofflichen und energetischen Vorgänge in der Zelle. Deponierung und Verbrennung von Kohlehydraten und Fett vollziehen sich also über bestimmte Änderungen am Eiweiß. Man hat für diese Beziehungen heute ziemlich sichere Anhaltspunkte in den zum Teil sehr innigen Bindungen von Fett und Kohlehydrat an das Gerüsteiweiß der Zelle. Besonders für das Fett steht fest, daß es teils sehr leicht aus der Zelle herauszulösen ist, teils aber erst nach weitgehender Verdauung der Eiweißkörper. Auch für das Glykogen sind neuerdings ähnliche Befunde erhoben worden[4a]. Diese Unterschiede in der Organisation der Zellstoffe könnten ihr wechselndes Verhalten in der Zelle erklären.

Einer Anregung von Geheimrat v. Krehl folgend, versuchen wir den Stoffwechsel in den oben geschilderten Beziehungen weiter aufzuklären durch seine Untersuchung an Tieren, die wir verschiedenen Einwirkungen aussetzten. Unsere Absicht war dabei die Zusammensetzung der hauptsächlichsten Organe des Tierkörpers festzustellen, weniger um die schon hinreichend bekannte stoffliche Beschaffenheit einzelner Organe erneut zu prüfen, als vielmehr durch ihre Untersuchung am gleichen Tier ihre wechselvollen gegenseitigen Beziehungen zu untersuchen und zu deuten. Die stoffliche Untersuchung der Organe wurde durch die am überlebenden Gewebe meßbaren Atmungsvorgänge ergänzt und außerdem die Frage der Lokalisation der Zellstoffe histologisch angegangen*. Wir brauchten dazu Tiere, die einmal dazu ausreichendes Material lieferten und zum andern Einflüssen, die noch im Bereich des physiologischen liegen, wie Hunger und verschiedenerlei Ernährung leicht unterworfen werden können. Hierfür schien die omnivore Ratte, über deren Haltung wir gleich sprechen, am besten geeignet.

Aber sogleich im Anfang blieben wir stehn. Wir untersuchten zunächst das Hungertier und mußten sehen, daß das nicht einem Begriff von irgendwelcher Bestimmtheit entspricht, obwohl es hierüber viele und auch eine ganze Reihe von guten Untersuchungen gibt. Namentlich sind hier diejenigen von Junkersdorf[5] und Dittmar[6] zu erwähnen. Bei der Ratte wechselt die Zusammensetzung der Organe ihres Körpers außerordentlich, gerade weil in ihnen die Vorgänge so schnell verlaufen. Unsere erste Aufgabe war also, den Einfluß des Hungers von verschiedener Dauer auf die Beschaffenheit des Körpers der Ratte zu untersuchen. Dabei ergab sich die weitere Frage nach der Art der Leibessubstanz verschiedener, normal ernährter Ratten. Zeigt sie eine gewisse Regelmäßigkeit? Oder ist sie nach „Konstitution" und „Individualität" hoffnungslos verschieden? Das sind die ersten Fragen, die zu beantworten waren.

* Aus äußeren Gründen mußte dieser Teil der Arbeit abgetrennt werden.

[4a] Willstätter: Hoppe-Seyler **225**, 103. — [5] Junkersdorf: Pflügers Arch. **186**, 238; **214**, 250. — [6] Dittmar: Arch. f. exper. Path. **171**, 496.

Methodik.

I. Tierhaltung.

Weiße männliche Ratten, die aus einer Zucht stammten, wurden ohne Rücksicht auf ihre Wurfzugehörigkeit mit Anfangsgewichten von 190—240 g, 3 bis 16 Wochen lang in Einzelkäfigen gehalten und mit Normalkuchen gefüttert. Die Stalltemperatur betrug 20—22°. Die Tiere wurden mindestens einmal wöchentlich in gereinigte und mit frischem Torfmull versehene Käfige umgesetzt. Um eine möglichst rasche Umstellung auf die neue Kostform zu erzielen, ließen wir die Tiere vor der Fütterung 2—4 Tage hungern. Sie wurden im allgemeinen zweimal täglich (morgens und abends) gefüttert und bekamen soviel zu fressen als sie wollten. Zweimal in der Woche wurde etwas Spinat oder grüner Salat beigegeben, weil wir feststellten, daß sich dadurch die Freßlust steigert. In der ersten Woche sind die Tiere jeden zweiten Tag, später nur noch ein- bis zweimal wöchentlich gewogen worden. Der Gewichtsverlauf wurde in Kurvenform graphisch aufgezeichnet. Im allgemeinen nahmen sie anfangs rasch zu. Tägliche Gewichtszunahmen von 3—4 g und darüber waren nicht selten. Jenseits der 280 g-Gewichtsgrenze trat bei den meisten eine Abflachung ihrer Gewichtskurven ein (s. Abb. 1, II), einige setzten jedoch ihr Wachstum unverändert fort und erreichten in kurzer Zeit Gewichte über 400 g (s. Abb. 1, I). Andere hingegen nahmen von Anfang an langsamer zu (s. Abb. 1, III u. IV). Von welchen Faktoren das so wechselnde Verhalten der Tiere abhängt, vermögen wir an Hand des bisherigen Materials nicht zu entscheiden. Manchmal schienen uns jahreszeitliche Einflüsse eine Rolle zu spielen. Wahrscheinlicher sind jedoch konstitutionelle Faktoren. So konnten wir bei gleichzeitig eingesetzten Tieren einer Serie sehr oft weitgehende Übereinstimmungen im Gewichtsverlauf beobachten.

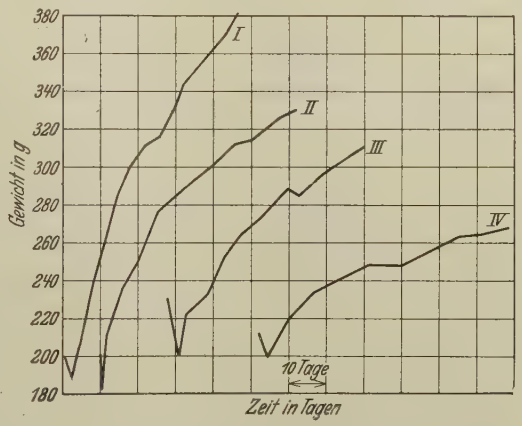


Abb. 1.

Von gewisser Bedeutung erwies sich uns die Stalltemperatur. Ein Absinken unter 20°, was in den Übergangszeiten gelegentlich vorkam, hatte fast immer einen wachstumshemmenden Effekt zur Folge. Irgendwelche Mangelerscheinungen haben wir nie beobachtet. Durch gelegentlich vorgenommene Hämoglobinbestimmungen überzeugten wir uns von dem stets normalen Blutfarbstoffgehalt der Tiere. Vorübergehende oder auch dauernde Gewichtsabnahmen kamen vereinzelt vor. Es handelte sich dann aber immer um kranke Tiere (Schnupfen, Lungenentzündung, Ohrenräude, Pfotenentzündung u. dgl.), die zu Versuchszwecken nicht verwandt wurden.

II. Ernährung.

An Stelle der üblichen gemischten Ernährung, die aus mehreren Komponenten besteht, den Tieren jedoch die Auswahl derselben selbst überläßt, haben wir eine einheitliche Kuchennahrung vorgezogen. Eine rein synthetische Kostform, die zwar den Vorzug größter Gleichmäßigkeit besitzt, schien uns hinsichtlich ihrer Voll-

wertigkeit nicht sicher genug. Wir haben daher aus einer Reihe von hochwertigen, in der natürlichen Ernährung vorkommenden Nahrungsbestandteilen einen einheitlichen Kuchen zusammengestellt, der in folgender optimaler Zusammensetzung 18% Eiweiß-, 35% Fett- und 47% Kohlehydratkalorien enthält:

Trockenfleischpulver	200 g
Trockenmagermilch	500 g
Bierhefe	100 g
Palmin	175 g
Maiskeimöl	50 g
Lebertran	75 g
Gerstenschrot	500 g
Reisstärke	500 g
Mac-Collumsche Nährsalzmischung	100 g
Wasser	500—600 g

Bei der Auswahl der einzelnen Komponenten wurde neben einer ausreichenden Menge ungesättigter Fettsäuren (Lebertran, Maiskeimöl) besonderer Wert auf möglichst verschieden zusammengesetzte Eiweißkörper (Fleisch-, Milch- und Cerealieneiweiß) gelegt. Von den uns bekannten Vitaminen sind A in Lebertran, die verschiedenen B-Faktoren in der Hefe, in der Gerstenkleie und im Fleisch, D im Lebertran und E im Maiskeimöl enthalten. C-Vitamine kann die Ratte bekanntlich synthetisch bilden. Das Fleischpulver haben wir uns durch Trocknen von möglichst fettfreiem Rindfleisch in einem gut ventilierten Wärmschrank bei 50° selbst hergestellt. Der Kuchen läßt sich aus den einzelnen Bestandteilen unter Verwendung von nicht zu viel Wasser sehr gut kneten und auswellen. In möglichst kleine Streifen geschnitten, trocknet er auf Holzrösten in warmer Zimmerluft in kürzester Zeit.

III. Analytische Methoden.

a) Versuchsanordnung.

Die Tiere wurden nach zweistündigem Nahrungsentzug durch Nackenschlag betäubt, enthauptet und sorgfältig entblutet. Die Organe wurden so rasch als möglich in nachstehender Reihenfolge entnommen: Leber, Herz, Nieren, Haut (Stück linke Bauchseite), Bauchhöhlenfett, Hoden und Nierenfettkörper (linke Seite), Muskel (linker M. Quadriceps). Die für die Bestimmung von Milchsäure, Glykogen und gesamte reduzierende Substanzen (GRS.) bestimmten Anteile wurden sofort nach der Herausnahme in flüssigem Stickstoff eingefroren. Dann wurden die übrigen Organe (Lunge und Milz), die nur zur Fettbestimmung dienten, entnommen; sodann die Muskulatur der unteren Extremitäten und die einzelnen Fettlager (Bauchhöhlenfett und Mesenterialfett) sorgfältig herauspräpariert. Haut und Unterhautfett blieben ungetrennt. Der für die Fettbestimmung verwendete Hauptanteil der Haut ist durch Scheren und Betupfen mit Takywasser vollständig enthaart worden. Der Rest des Körpers wurde einschließlich des Kopfes als Torso ungetrennt belassen.

b) Trockengewichtsbestimmung.

Von allen Organen wurden je nach Größe derselben, Anteile von 20—500 mg in einem Vakuumtrockenschrank bei 60° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

c) Gesamtstickstoff.

Es wurden Leber, Herz, Nieren, Haut (einschließlich der Haare), Muskel und Bauchhöhlenfett verwandt. Einwagen: 40—200 mg. Die Organstückchen sind in Mikrokjeldahl-Kölbchen in der üblichen Weise verascht worden. Beim Fettgewebe

empfiehlt sich ein etwas größerer Schwefelsäurezusatz (1,5—2 ccm). Das dabei auftretende Schäumen vermeidet man am besten durch sofortigen Zusatz von 5—10 Tropfen Perhydrol, den man nach $^1/_4$ Stunde zweckmäßig nochmals wiederholt. Zur Stickstoffbestimmung gelangte die Mikrokjeldahl-Apparatur in Anwendung. Als Vorlage diente jedoch nicht n/100, sondern n/20 Schwefelsäure.

d) Fett.

Die frischen Organe — Haut und Muskulatur nach vorheriger Zerkleinerung in der Kaumaschine — wurden mit der dreifachen Menge ausgeglühtem Natriumsulfat verrieben und das trockene Gemisch mit Petroläther Kp. 40—70° im Soxhlet erschöpfend extrahiert (etwa dreimal 8 Stunden). Der Petrolätherrückstand wurde unter Feuchtigkeitsausschluß zur Gewichtskonstanz gebracht. Zur Bestimmung der Fettkonstanten, Jod- und Verseifungszahl gelangten die von Chargaff[7] mitgeteilten Mikromethoden zur Anwendung. Das Blut wurde ebenfalls mit Natriumsulfat getrocknet und in derselben Weise wie die Organe verarbeitet. Vergleichsweise bedienten wir uns bei einigen Tieren der von Bloor[8] angegebenen Mikromethode. In einzelnen Organfetten wurden Phosphorbestimmungen nach der Methode von Lohmann und Jendrassik[9] ausgeführt.

e) Gesamte reduzierende Substanzen (GRS.).

Die in flüssiger Luft eingefrorenen Organteile (Leber, Niere, Herz, Muskel, Haut, Bauchhöhlenfett) wurden in dichtschließenden Wägegläschen auf einer analytischen Dämpfungsschnellwaage auf 1 mg genau gewogen und sofort in etwa 50 ccm fassende Schliffkölbchen eingebracht, die mit je 3 ccm heißer 2,2%iger Salzsäure beschickt waren. Die Wägung kann so schnell vorgenommen werden, daß die Organstückchen noch völlig gefroren in die Salzsäure gelangen. Zur Vorwärmung der Kölbchen benutzten wir eine elektrische Heizvorrichtung, die man bequem neben die Waage stellen kann. Durch die starke Abkühlung des Wägeglases bildet sich an dessen Boden eine dünne Eisschicht. Ein durch sie bedingter Wägefehler kann leicht vermieden werden, wenn man es sofort nach der Organherausnahme zurückwiegt.

Die Kölbchen wurden dann mit 8 mm weiten Schliffrohren versehen und im Wasserbad 3 Stunden hydrolysiert. Die weitere Aufarbeitung (Eiweißfällung und Zuckerbestimmung) erfolgte nach der von dem einen von uns für die Bestimmung von Gewebszucker abgeänderten Methode von Fujita und Iwatake[11]. Im Hydrolysat des Fettgewebes wurde vor der Eiweißfällung mit Phosphorwolframsäure das Fett mit Petroläther ausgeschüttelt.

Der Blutzucker wurde nach Fujita und Iwatake[10] bestimmt.

f) Glykogen.

Mikrobestimmung nach der von Goldfederowa modifizierten Pflügerschen Methode[12]. Es gelangten dieselben Organe wie für die GRS.-Bestimmung zur Verwendung. Die gefrorenen Organteile wurden nach der Wägung sofort in 1—2 ccm heiße 60%ige Kalilauge eingebracht. Zur Ausfällung des Glykogens gaben wir zur Vermeidung von Glykogenverlusten soviel Alkohol zu, daß eine 80%ige End-

---

[7] Chargaff, E.: Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem. **199**, 221. — [8] Bloor, W. B.: J. of biol. Chem. **82**, 273. — [9] Lohmann u. Jendrassik: Biochem. Z. **178**, 419. — [10] Fujita, A. u. D. Iwatake: Ebenda **242**, 43. — [11] Wetzel, R.: Erscheint demnächst hier. — [12] Goldfederowa: Z. f. exper. Med. **42**, 601.

konzentration der Alkohol-Seifenlösung (nach Lawrence[13]) resultierte. Der Wassergehalt der Organe ist dabei mit berücksichtigt worden. Zum Auswaschen des Glykogenniederschlags verwandten wir nacheinander 5 ccm 80%igen, 10 ccm abs. Alkohol und etwa 10 ccm Äther. Die Zuckerbestimmung im neutralisierten Hydrolysat wurde wie oben vorgenommen.

g) Milchsäure.

Sie wurde in Leber, Niere, Muskel und Herz bestimmt. Wir benutzten das von Lehnartz[14] angegebene Verfahren zur Bestimmung kleinster Mengen. Die Oxydation der Milchsäure wurde jedoch in der von Lieb und Zacherl[15] angegebenen Apparatur vorgenommen, die wir mit kleinen Änderungen versahen. So führen wir nach dem Vorschlag von Fuchs[15a] das Zutropfrohr für die Permanganatlösung bis zum Boden des Kolbens, um das Spritzen der Lösung beim Eintropfen und das Eindringen von Dampf beim Kochen zu vermeiden. Außerdem benutzten wir statt des Saugstromes einen Druckluftstrom, den wir einer Wasserstrahldruckpumpe entnahmen. So konnte das Eindringen von Bisulfitlösung in der Glasfritte beim Abnehmen der Vorlage sicher vermieden werden. Die Oxydation der Milchsäurelösung wurde mit n/200 Kaliumpermanganatlösung vorgenommen, bei einer Zutropfgeschwindigkeit von 15 Tropfen in der Minute. Zur Spaltung der Bisulfit-Aldehydverbindung trugen wir sek. Natriumphosphat bis zur Sättigung in die Lösung ein. Titriert wurde mit n/200 Jodlösung in einer 5 ccm-Bürette, die noch 0,01 genau abzulesen gestattet.

h) Gewebsatmung.

Die Bestimmung der Atmung Q_{O_2} von Gewebedünnschnitten und des scheinbaren respiratorischen Quotienten $\left(\frac{CO_2 + \text{Milchsäure}}{O_2}\right)$, den wir kurz RQ. bezeichnen, erfolgte nach den allgemeinen Regeln von Warburg. Es wurden stets Doppelbestimmungen in Phosphatringer ohne Zusatz von Glucose ausgeführt. Um wenig Material zu verbrauchen, wurde das für das Unterhautfettgewebe entwickelte Manometergefäß[16] verwendet, welches erlaubt, für die Bestimmung des RQ. mit einem einzigen Manometer auszukommen. Vom Töten der Tiere bis zur Messung vergingen wegen einer geringen Verzögerung durch die Materialverteilung etwas längere Zeiten als sonst unter optimalen Bedingungen nötig sind. Die Manometergefäße mit der Leber wurden nach etwa 10 Minuten in den Thermostaten gebracht, die Nierenrinde nach 15 Minuten und das Zwerchfell nach 20—25 Minuten.

Versuchsergebnisse.

Bei der Auswahl der insgesamt 16 hier untersuchten Tiere — bei 6 wurden nur die relativen Organgewichte bestimmt — ist absichtlich kein Wert auf besondere Ähnlichkeit gelegt worden, weil uns daran lag, festzustellen, wie weit die im äußeren Verhalten der Tiere beobachteten Unterschiede ihre Körperbeschaffenheit beeinflussen können. Sie wurden deshalb möglichst verschiedenen Serien entnommen. Ihr Gewicht schwankte zwischen 290 und 370 g, und ihr Gewichtsverlauf wies zum Teil große Unterschiede auf. Auch jahreszeitliche Faktoren blieben unberücksichtigt.

---

[13] Lawrence: Biochem. J. **25**, 570. — [14] Lehnartz, F.: Hoppe-Seyler **179**, 1. — [15] Lieb u. Zacherl: Ebenda **211**, 211. — [15a] Fuchs, H. J.: Mikrochem. **9**, 367. — [16] Ruska, H.: Arch. f. exper. Path. **177**, 38.

Die Ergebnisse der Organanalysen werden in Prozenten des frischen Organs und in Prozenten des Körpergewichts angegeben. Der erste Wert bezeichnet lediglich den relativen Anteil der betreffenden Substanz am Gesamtorgan, während der zweite durch Einbeziehung des Organgewichts ihren relativen Anteil am Gesamtkörper mit berücksichtigt. Beide Werte sind, wie wir noch später sehen werden, zur Beurteilung der wahren Stoffwandlungen innerhalb der Zelle notwendig, weil diese fast immer mit Änderungen der Zell- bzw. Organgröße einhergehen. Die Verwertbarkeit des Körpergewichtswertes als Bezugsgröße hängt natürlich weitgehend von der Konstanz des jeweiligen Organgewichts unter normalen Bedingungen ab. Dieses unterliegt bei den parenchymatösen Organen und der Muskulatur keinen allzu großen Schwankungen. Schwieriger liegen jedoch die Verhältnisse beim Fettgewebe, wo man nur an größerem Material zu befriedigenden Ergebnissen gelangen kann. Außer dem Mittelwert wurde für jede Substanz die prozentuale mittlere Schwankungsbreite errechnet, die dem doppelten prozentualen mittleren Fehler entspricht. Die in den Tabellen mit Fragezeichen versehenen Werte sind wahrscheinlich durch Versuchsfehler bedingt. Sie blieben deshalb bei der Berechnung der Mittelwerte unberücksichtigt. Dasselbe gilt für die mit +-Zeichen versehenen Werte, die zwar sachlich richtig sind, aber aus anderen noch zu besprechenden Gründen besonders große Abweichungen zeigen.

Der Einfluß der gleichen Vorbehandlung auf die Körperzusammensetzung der Tiere geht aus unseren Versuchsergebnissen eindeutig hervor. Die mittlere Schwankungsbreite sämtlicher Einzelwerte beträgt durchschnittlich 20% und liegt somit erheblich tiefer als gleiche Werte der Literatur. Bei einigen Tieren ist die Übereinstimmung eine noch viel bessere Die Abweichungen betragen hier nur noch 10% oder noch weniger und fallen damit in die Grenzen der Versuchsgenauigkeit. Andere hingegen weisen größere Unterschiede auf. Diese scheinen uns weniger durch endogene Faktoren als durch wechselnde äußere Einflüsse, die sich auch bei sorgfältigster Tierhaltung nicht ganz vermeiden lassen, bedingt zu sein. Hierher gehören vor allem die nicht unerheblichen Schwankungen in der Nahrungsaufnahme der Tiere, die aus ihrem verschieden raschen Gewichtsanstieg hervorgehen. Wir haben sie in einigen Fällen direkt bestimmt und Unterschiede bis zu 30% gefunden. Auch das verschiedene Alter der Tiere kann von Bedeutung sein. Wir denken dabei an die Verschiebung der Massenzunahme mit fortschreitendem Wachstum, die zu einer allmählichen Verdrängung der Eiweißzunahme durch den größer werdenden Fettansatz führt. Ferner fehlt uns die genaue Kenntnis der Länge der kurzen Nüchternzeit vor der Tötung. Wir wissen nur, daß die Tiere mindestens 2 Stunden nüchtern waren, nicht jedoch, ob sie auch tatsächlich bis zur Wegnahme des Futters gefressen hatten. Bei den sehr raschen Änderungen, denen der Rattenkörper beim Wechsel seiner Bedingungen unterliegt, können Unterschiede von einigen Stunden schon von erheblichem Einfluß sein. Auch der verschiedene

Bewegungsdrang der Tiere verdient berücksichtigt zu werden, zum mindesten für die Verhältnisse in der Muskulatur. Auf einige methodisch bedingte Fehlerquellen werden wir später noch einzugehen haben.

Im allgemeinen zeigen die prozentualen Körpergewichtswerte etwas größere Schwankungen als die entsprechenden Frischgewichtswerte, weil bei ihnen die Organgewichtsschwankungen mit einbegriffen sind. Das gilt vor allem für die parenchymatösen Organe, deren Größenschwankungen unter normalen Bedingungen im allgemeinen gleichsinnig mit denjenigen ihrer Zellstoffe verlaufen, und geht sehr deutlich aus den relativ geringfügigen Unterschieden ihres Wasser- und Eiweißgehaltes hervor. Ein anderes Verhalten ist nur dann zu erwarten, wenn nur ein oder zwei Zellstoffe an der Größenänderung des Organs beteiligt sind. Dann werden sich sowohl der Frischgewichts- als auch der Körpergewichtswert dieser Zellstoffe gleichsinnig ändern, bei den übrigen Zellstoffen wird dagegen nur der erste Wert variieren, der letztere dagegen unverändert bleiben. Wir treffen solche Verhältnisse z. B. in der Lunge und in der Milz an, die durch ihren wechselnden Blutgehalt starke Unterschiede ihres Gesamtgewichtes und ihres relativen Fettgehaltes aufweisen können (s. Tabelle 1 und 5, Tier 16, 82, 188 und 225). Für das Milzfett finden wir auch tatsächlich eine auf das Körpergewicht bezogenen geringere mittlere Schwankungsbreite. Ähnliche Verhältnisse liegen in den Fettlagern vor. Dort werden die im Vergleich zu den parenchymatösen Organen weit erheblicheren Größenschwankungen wenigstens teilweise durch ihren unterschiedlichen Fettgehalt verursacht. Die Beurteilung wird hier jedoch erschwert durch die nicht unbeträchtlichen Schwankungen ihres Wassergehalts und durch die von Tier zu Tier wechselnde Fettfüllung der einzelnen Zellen, welche erhebliche Unterschiede im relativen Gehalt der anderen Zellstoffe bedingen kann.

1. Organgewicht.

Von den parenchymatösen Organen zeigt die Leber die größten Schwankungen. Es lag nahe, sie mit der unterschiedlichen Nahrungsaufnahme der Tiere in Zusammenhang zu bringen, auf die wir oben hingewiesen haben. Die Abhängigkeit der Lebergröße vom Ernährungszustand hat schon Junkersdorf[17] untersucht. Er fand bei Eiweiß-Kohlehydrat-Masthunden erhebliche Zunahmen der Lebergröße, die er teils auf vermehrten Stoffansatz, teils auf eine Hypertrophie des Parenchyms infolge erhöhter Leistung des Organs zurückführte. Wir fanden nun, daß die Tiere mit der steilsten Wachstumszunahme, ihrer größeren Nahrungsaufnahme entsprechend, auch tatsächlich die höchsten Lebergewichte aufweisen. Nur die Ratten 191 und 21 fallen hier aus der Reihe. Aus ihrer Gewichtskurve geht jedoch hervor, daß sie in den drei letzten Beobachtungstagen nicht mehr zugenommen haben. Ihr Nahrungskonsum war also zuletzt gering. Wie wir noch später

[17] Junkersdorf: Pflügers Arch. **187**, 269; **192**, 305.

sehen werden vollziehen sich die unter dem Einfluß der Ernährung stattfindenden Gewichtsschwankungen der Leber schon innerhalb von 12—24 Stunden, so daß man annehmen kann, daß bei den beiden Tieren die in den letzten Tagen geringere Nahrungsaufnahme schon eine Rückbildung der Leber zur Folge hatte. Die beiden Ratten 187 und 188, die die höchsten relativen Lebergewichte aufweisen, haben auch den steilsten Gewichtsanstieg während der letzten Tage zu verzeichnen. Wir schließen daraus, daß für die Beurteilung der Lebergröße das Endstück der Gewichtskurve von größerer Bedeutung ist als ihr Gesamtverlauf. Eine Altersabhängigkeit der Lebergröße in unserem Gewichtsbereich besteht nicht. Das Leberwachstum geht daher bei über 270 g schweren Ratten annähernd parallel mit der Körpergewichtszunahme.

Tabelle 1. Organgewichte in % des Körpergewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Lunge	Milz	Muskel	Haut	H.+N.-Fett*	M.-Fett**	Torso
6	2,66	0,70	0,34	0,55	0,21?	4,80	17,3	2,88	1,58	—
10	2,77	0,67	0,35	0,54	0,35	5,46	17,5	3,38	2,19	57,4
14	2,90	0,63	0,27	0,45	0,30	5,53	17,2	3,07	1,68	58,3
16	3,05	0,69	0,32	0,74+	0,29	5,35	14,5	3,75	1,83	60,0
17	2,65	0,60	0,28	0,49	0,24	5,80	18,4	4,56	1,56	54,8
21	3,23	0,65	0,30	0,47	0,42	4,78	17,6	2,62	1,94	56,8
24	2,54?	0,62	0,27	—	0,28	5,49	17,6	3,52	1,92	56,4
76	2,96	0,71	0,28	0,45	0,32	7,52	17,7	2,44	1,90	54,1?
82	3,26	0,67	0,29	0,80+	0,28	6,87	17,2	3,65	2,31	56,6
91	3,32	0,60	0,26	0,54	0,36	7,18	17,5	3,10	1,89	56,3
187	4,15	0,71	0,32	0,58	0,41	6,88	19,8	3,35	1,80	55,0
188	4,08	0,82	0,27	0,50	0,79+	6,24	18,9	3,51	1,67	55,7
191	3,44	0,68	0,30	0,52	0,33	6,92	19,9	4,32	2,08	54,2
192	3,71	0,83	0,32	0,45	0,32	6,51	22,1	5,68	2,35	50,9
219	3,60	0,72	0,33	0,58	0,32	7,75	19,4	2,94	1,66	—
225	3,96	0,79	0,35	1,01+	0,29	7,70	20,2	2,32	1,54	—
Mittelwert	3,32 (2,98)	0,69 (0,65)	0,30 (0,30)	0,51 (0,50)	0.32 (0,32)	7,06	18,3 (17,3)	3,44 (3,30)	1,87 (1,88)	55,9 (56,7)
Mittlere Schwankungsbreite	1,03 (0,52)†	0,13 (0,09)†	0,07 (0,07)	0,10 (0,10)	0,09 (0,10)	0,85	3,0 (0,8)	1,52 (1,19)	0,50 (0,44)	4,0 (3,0)
Dieselbe in % des Mittelwerts	31 (8)†	18 (13)	21 (21)	20 (20)	27 (31)	12	16 (5)	44 (36)	7 (23)	7 (5)

* Hoden- und Nierenfett. — ** Mesenterialfett. — † Die eingeklammerten Werte beziehen sich nur auf die Tiere 6 bis 91.

Das Nierengewicht zeigt eine wesentlich geringere mittlere Schwankungsbreite. Auch hier besteht jedoch, wenn auch nicht so deutlich wie bei der Leber eine gewisse Abhängigkeit vom Ernährungszustand. Die höchsten Werte entfallen jedenfalls auf zwei Masttiere. Man könnte auch hier an eine funktionelle Hyperplasie denken (Folge des größeren Eiweißumsatzes). Im Gegensatz zur Leber scheint das relative Nierengewicht mit zunehmendem

Alter abzunehmen. Bei den Masttieren ist diese Abnahme allerdings teilweise verdeckt durch die gleichzeitige Hyperplasie des Organs. Die Lungen- und Milzgröße wird durch den Ernährungszustand nicht beeinflußt. Die Beurteilung wird hier jedoch durch den wechselnden Blutgehalt dieser Organe etwas erschwert. Ihre Größenzunahme verläuft wie bei der Leber parallel mit dem Körperwachstum. Das Herzgewicht schwankt nur innerhalb geringer Grenzen. Die etwas tiefen Werte der Ratten 21—91 sind durch eine etwas andere Präparation bedingt. Eine Abhängigkeit vom Ernährungszustand besteht sicher nicht, ebensowenig eine Altersabhängigkeit.

Die Muskulatur bildet mit den Fettdepots zusammen die Hauptmasse des Körpers. Schwankungen im Gesamtfettgehalt müssen sich daher in erster Linie im relativen Muskelgewicht zu erkennen geben. Die Werte der ersten sieben Tiere können nicht mit den übrigen verglichen werden, weil hier Unterschiede in der Präparation bestehen. Bei den letzten Tieren kommt die Beziehung zum Gesamtfettgehalt sehr gut zum Ausdruck. Die fetten Tiere haben durchweg geringere relative Muskelgewichtswerte. Beim Torso, der etwa zur Hälfte aus Muskulatur besteht, sollte man eine ähnliche Beziehung erwarten. Sie ist jedoch nicht sehr eindeutig, wahrscheinlich durch den individuell stark schwankenden Anteil der Stützgewebe. Das Hauptgewicht zeigt im allgemeinen sehr gleichmäßige Werte; nur bei den fetten Tieren liegen sie durchschnittlich etwas höher. Sie werden hier durch den größeren Unterhautfettanteil bedingt. Dem tiefen Wert von Tier 16 entspricht ein relativ höherer Torsowert. Weit erheblicher sind dagegen die Schwankungen der abdominalen Fettdepots. Sie gehen nicht immer parallel mit dem Fettgehalt der Subcutis. Hoden- und Nierenfettkörper zeigen durchweg größere Gewichtsunterschiede als das Mesenterialfett. Auch untereinander sind sie ziemlich unabhängig, d. h. einem hohen Gehalt an Mesenterialfett entspricht nicht immer ein großer Hoden- und Nierenfettkörper. Diese Unterschiede in der Verteilung des Fettes auf die einzelnen Depots bestätigen die schon von anderer Seite[18] hervorgehobene Bedeutung individueller Faktoren für die Fettanlagerung.

2. Wassergehalt.

Den höchsten Wassergehalt haben Lunge, Niere und Milz, dann folgen Muskel und Leber und erst in weiterem Abstand Haut, Mesenterialfett und H.+N.-Fett. Die parenchymatösen Organe zeigen nur geringe Schwankungen, Leber und Muskel etwas größere als die übrigen. Der Wassergehalt der Haut schwankt etwas stärker. Hier ist neben anderen Faktoren der wechselnde Fettgehalt von Einfluß. Die Tiere mit den höchsten Hautfettwerten (21, 82 und 91) haben jedenfalls auch den geringsten Wassergehalt. In den eigentlichen Fettdepots fehlt diese Beziehung. Die Schwankungen

[18] v. Bergmann, G. u. F. Stroebel: Oppenheimers Handb. d. Biochem. **7**, 562.

sind hier wesentlich größer und ziemlich regellos. Im Mesenterialfett beobachteten wir manchmal kleine Wassercysten als Ursache besonders hoher Werte.

Im allgemeinen gehen höhere Werte in der Leber auch mit höheren Werten in Muskulatur, Haut und Fettgewebe parallel, und umgekehrt, so daß man von wasserreicheren und wasserärmeren Tieren sprechen kann. Die wasserärmeren Tiere sind meistens fettreicher, eine Tatsache, auf die schon mehrfach hingewiesen worden ist[19].

Tabelle 2. Wassergehalt in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Lunge	Milz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett	M.-Fett
6	67,9	—	78,4	76,4	73,5	54,2	9,6	30,5
10	66,5	77,5	76,2	—	74,2	55,0	5,4	—
14	68,5	74,5	76,7	76,6	75,0	57,5	10,0	35,9
16	64,6	76,0	—	75,5	72,8	56,3	4,3	10,5
17	66,8	76,3	77,0	75,3	74,1	50,8	6,6	29,0
21	68,5	75,4	75,1	76,4	74,9	51,8	5,0	36,9
24	66,5	77,2	—	—	74,1	52,2	8,5	24,5
76	70,5	77,6	78,3	86,4	74,2	54,5	5,1	—
82	68,4	76,6	78,8	76,8	73,5	52,8	10,0	10,0
91	69,7	74,2	79,4	76,4	70,6	50,7	6,9	25,0
Mittelwert	67,8	76,1	77,5	76,1	74,7	53,6	7,1	25,2
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	5	3	4	2	5	9	67	77

3. Eiweiß.

Der aus dem Gesamtstickstoff errechnete Eiweißgehalt der parenchymatösen Organe weist nur geringe Unterschiede auf. Der etwas höhere Leberwert ist durch den geringeren Wassergehalt dieses Organs bedingt. Der Gehalt an stickstoffhaltigen Nichteiweißverbindungen kann als ziemlich gleichmäßig angenommen werden und dürfte etwa 5—10% betragen. Nur in der Muskulatur ist er etwas höher, entsprechend ihrem hohen Gehalt an Kreatin- und Adeninverbindungen. Die mittlere Schwankungsbreite der Frischgewichtswerte ist in Leber und Niere größer als in Herz und Muskulatur. Daß es sich dabei nicht nur um relative Änderungen des Eiweißgehalts handelt, etwa durch Verschiebungen im Wasser- oder Fettgehalt, geht aus den Körpergewichtswerten hervor. Diese zeigen für Herz und Muskel etwa dieselben Schwankungen wie die zugehörigen Organgewichte, bei Leber und Niere liegen sie dagegen höher. Es liegt nahe, sie dort mit der besonderen Aufgabe dieser Organe für den intermediären Eiweißabbau in Verbindung zu bringen.

In der Haut sind die hohen Frischgewichtswerte nur eine Folge des geringen Wassergehalts. Ihre im Vergleich zu den parenchymatösen Organen

[19] Zit. H. Aron in Oppenheimers Handb. d. Biochem. 7, 158.

Tabelle 3. Eiweiß (Gesamt-N. mal 6,25) in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett
6	21,1	19,4	19,8	22,3	26,5	—
10	21,0	20,2	18,8	23,7	—	2,11
14	21,1	18,2	19,8	23,0	29,2	1,30
16	21,3	19,0	18,9	23,1	28,5	—
17	20,5	20,4	19,7	23,5	32,6	—
21	19,9	18,3	19,3	22,3	26,2	1,25
24	22,5	19,1	19,6	22,5	28,1	—
76	22,0	17,9	18,9	22,8	31,8	4,00
82	21,5	20,0	20,6	—	27,7	—
91	23,0	19,2	19,9	23,0	30,8	—
Mittelwert	21,4	19,2	19,5	22,9	29,0	2,17
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	8	9	5	4	16	106

Tabelle 4. Eiweiß (Gesamt-N. mal 6,25) in % des Körpergewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett
6	0,56	0,14	$0{,}67 \times 10^{-1}$	—	4,58	$- \times 10^{-1}$
10	0,58	0,14	0,66	—	—	0,71
14	0,61	0,11	0,54	—	5,02	0,40
16	0,65	0,13	0,61	—	4,12	—
17	0,54	0,12	0,55	—	6,00	—
21	0,64	0,12	0,58	—	4,60	0,33
24	0,57	0,12	0,53	—	4,95	—
76	0,65	0,13	0,53	1,72	5,63	0,98
82	0,70	0,13	0,60	—	4,76	—
91	0,76	0,12	0,52	1,65	5,39	—
Mittelwert	0,63	0,13	0,58	1,68	5,00	0,61
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	21	15	19	7	22	98

größere mittlere Schwankungsbreite hat ihre Ursache in der unterschiedlichen Stärke des Unterhautfettpolsters. Bei den ersten sieben Tieren wurden die für die Stickstoffbestimmungen benötigten Hautteile aus der Bauchhaut, bei den drei letzten Tieren aus der oberen Brusthaut entnommen. Der größere und stärker wechselnde Fettgehalt der Bauchhaut bedingt etwas niedere und stärker schwankende Eiweißwerte als der geringere und gleichmäßigere Fettanteil der Brusthaut. An anderen Stellen, z. B. in der Inguinalgegend trifft man noch viel erheblichere Unterschiede im Unterhautfettgehalt an. Unsere Eiweißwerte gelten daher immer nur für einen bestimmten Hautbezirk, als Durchschnittswerte für den Eiweißgehalt der gesamten Haut sind sie nur bedingt zu verwenden. Sie können auch nicht ohne weiteres mit anderen Zellstoffwerten verglichen werden, die entweder wie bei Glykogen aus anderen Hautabschnitten oder wie beim Fett aus dem weitaus größten Anteil der Haut stammen. Im letzeren Fall liegen wirkliche

Durchschnittswerte vor. Wir können daher in der Haut gegenseitige Verschiebungen der Zellstoffe nicht so klar erkennen wie in den parenchymatösen Organen, die nur geringfügige örtliche Schwankungen (bis 10%) der Gewebszusammensetzung zeigen. Deshalb fehlt auch die bessere Übereinstimmung der Körpergewichtswerte – die mittleren Schwankungsbreiten der Frisch- und Körpergewichtswerte sind annähernd gleich —, die bei der nur relativen Änderung der Eiweißkonzentration zu erwarten wäre.

Noch schwieriger sind die Verhältnisse in den Fettlagern zu beurteilen, weil man hier im Gegensatz zu den parenchymatösen Organen schon beim Normaltier mit zwei veränderlichen Größen rechnen muß, mit der Zellzahl und mit der Zellgröße. Die Zellgröße unterliegt im Fettgewebe auch unter normalen Bedingungen gewissen Schwankungen, je nach ihrer Auffüllung mit Fett. Die eben erwähnten, nicht unbeträchtlichen Größenunterschiede der Fettlager können demnach zwei Ursachen haben. Erstens könnten Unterschiede im Füllungszustand der einzelnen Zellen vorliegen, zweitens könnte die Zellzahl variieren. Im ersten Fall müßten sich die in den Frischgewichtswerten zu erwartenden nur relativen Schwankungen des Eiweißgehaltes in den Körpergewichtswerten ausgleichen, vorausgesetzt, daß die vermehrte Einlagerung von Fett nicht mit einer Protoplasmazunahme verbunden ist. Im zweiten Fall wäre das umgekehrte Verhalten zu erwarten. Wir finden nun für beide Werte etwa die gleiche, ziemlich große mittlere Schwankungsbreite, welche diejenige des Fettkörpergewichts erheblich übertrifft. Wir können hieraus schließen, daß die Größenunterschiede der Fettlager mehr durch Unterschiede der Zellzahl als durch Schwankungen der Zellgröße bedingt sind. Das würde sich auch mit histologischen Befunden am Fettgewebe[20] decken, die demnächst hier mitgeteilt werden. Nicht ganz geklärt bleiben trotzdem die großen Schwankungen der Eiweißfrischgewichtswerte, die wir in weiteren teils schon veröffentlichten[21], teils in demnächst hier erscheinenden Arbeiten immer wieder bestätigen konnten. Am wahrscheinlichsten sind auch hier regionale Unterschiede im Zell- und Fettgehalt. Auch örtlich bedingte Verschiedenheiten im Gefäß- und Bindegewebsapparat können natürlich von Bedeutung sein.

4. Fett.

Wir bezeichnen mit Fett den petrolätherlöslichen Rückstand der im Soxleth erschöpfend extrahierten Organe. Dieser Petrolätherrückstand hat gegenüber den häufiger angewandten Alkohol-Äther-Extrakten den Vorzug größerer Reinheit. Nach W. Glinkin[22] und Kumagawa und Suto[23] enthält er nur 1,5% Verunreinigungen. Die beiden letzten Autoren untersuchten ferner die Vollständigkeit der Extraktion durch Vergleich mit ihrer als quantitativ anzusprechenden Verseifungsmethode[23] und fanden, daß

[20] Kuch, M. u. M. D. v. Czernucki: Arch. f. exper. Path., erscheint demnächst. — [21] Ruska, H. u. Th. Oestreicher: Ebenda **177**, 42. — [22] Glinkin, W.: Arch. f. d. ges. Physiol. **95**, 107. — [23] Kumagawa u. Suto: Biochem. Z. **8**, 212.

Tabelle 5. Fett in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Lunge	Milz	Muskel	Haut	H.+N.-Fett	M.-Fett	Torso
6	2,90	—	4,45	2,34	2,73	24,4	87,5	60,4	—
10	2,71	1,05?	3,43	1,44	2,20	24,4	74,1	65,5	6,56
14	3,96	2,29	4,02	1,77	1,45	17,2	86,4	53,6	5,20
16	4,99	3,68	2,75	1,59	2,54	20,6	83,5	55,3	6,00
17	3,94	1,92	3,86	1,73	1,50	—	72,0	69,8	6,20
21	2,44	3,76	3,34	—	1,75	26,5	89,1	52,4	5,78
24	4,38	2,37	—	—	2,24	19,9	70,0	67,4	7,10
76	4,06	2,33	2,51	1,73	2,06	24,3	81,3	56,5	5,06
82	5,72	1,82	1,70	2,23	2,12	32,2	86,5	60,3	5,26
91	4,26	2,72	3,31	1,53	2,46	29,8	88,0	62,7	5,61
Mittelwert	3,94	2,61	3,58	1,80	2,11	24,3	81,8	60,4	5,87
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	48	52	36	34	39	35	18	21	21

Tabelle 6. Fett in % des Körpergewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Lunge	Milz	Muskel	Haut	H.+N.-Fett	M.-Fett	Torso
6	$0{,}77\times10^{-1}$	$-\times10^{-2}$	$0{,}25\times10^{-1}$	$0{,}49\times10^{-2}$	—	4,22	2,52	0,95	—
10	0,75	0,70?	0,19	0,50	—	4,27	2,47	1,43	3,77
14	1,15	1,44	0,18	0,53	—	2,95	2,65	0,90	3,03
16	1,52	2,54	0,20	0,46	—	2,99	3,13	1,01	3,60
17	1,04	1,16	0,19	0,42	—	—	3,28	1,09	3,40
21	0,79	2,44	0,25	—	—	4,67	2,34	1,02	3,28
24	1,11	1,41	—	—	—	3,50	2,45	1,29	4,00
76	1,20	1,65	0,11	0,55	1,51	4,30	1,98	1,07	2,74
82	1,71	1,22	0,14	0,62	1,46	5,54	3,16	1,39	2,98
91	1,41	1,63	0,18	0,55	1,77	5,22	2,74	1,19	3,16
Mittelwert . .	1,15	1,69	0,19	0,52	(1,58)	4,19	2,67	1,13	3,33
Prozent. mittl. Schwankungsbreite	55	60	41	23	(20)	41	30	34	24

89% des gesamten Zellfettes in den Extrakt übergehen. Petroläther erwies sich dabei jedem anderen Fettlösungsmittel überlegen. Der nicht extrahierbare Fettrest von 12% ist besonders fest in der Zelle verankert, wahrscheinlich durch Bindung an das Zelleiweiß und dürfte in erster Linie aus Phosphatiden bestehen. Kumagawa und Suto fanden jedenfalls im Petrolätherextrakt derselben Leber nur 13% Phosphatide (aus dem P-Gehalt berechnet) gegenüber 25% im Alkohol-Äther-Extrakt. Die Differenz beider Werte stimmt auffallend gut mit dem durch Petroläther nicht extrahierbaren Fettrest überein. Für das unterschiedliche Verhalten der Phosphatide gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln scheint dabei weniger die Löslichkeit der reinen Substanzen von Bedeutung zu sein, als vielmehr die Fähigkeit der Extraktionsmittel, sie aus ihren Verbindungen mit anderen Stoffen, insbesondere Eiweiß freizumachen. Alkohol ist hierzu besonders geeignet.

Tabelle 7. Jodzahlen der Organfette.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Lunge	Milz	Muskel	Haut	H.+N.-Fett	M.-Fett	Torso
6	76?	—	65	79	74	72	69	68	87
10	105	78	66	85	73	77	65	71	84
14	107	79	66	91	66	75	67	64	81
16	106	61	72	47	63	74	67	55	81
17	107	92	74	95	75	67	71	69	81
21	108	54	68	88	68	67	64	63	81
24	113	94	—	—	68	61	68	66	81
76	96+	64	—	50	64	66	67	65	94
82	104	95	62	86	65	70	70	64	76
91	—	—	—	—	—	—	63	—	—
Mittelwert	107	77	68	78	68	70	67	68	83
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	4	47	3	46	13	5	8	3	10

In Übereinstimmung mit Kumagawa und Suto fanden wir in unseren Organfetten durchweg niederere Phosphormengen, als ihrem tatsächlichen Phosphatidgehalt entsprechen würde. Nach Thierfelder und Klenk[24] schwankt dieser in der Hundeleber z. B. zwischen 1,63 und 4,43% des frischen Organs. Es erscheint uns allerdings fraglich, ob man die fast durchweg nach der alten Hoppe-Seylerschen Methode (Alkohol-Äther-Extraktion) gewonnenen Werte überhaupt zum Vergleich heranziehen kann. Le Breton[25], der die Verteilung des Extraktphosphors auf Phosphatide und Nichtphosphatide untersuchte, konnte jedenfalls zeigen, daß 20—25% davon auf nichtphosphatidhaltige Verbindungen entfällt. Die oben angegebenen Werte würden daher mindestens um 20% zu hoch liegen. Bloor hat kürzlich mit einer neuen oxydativen Methode wesentlich geringere Mengen gefunden. Auch die durch die verschiedenen Fällungsverfahren ermittelten Werte[26] liegen durchweg tiefer. Der tatsächliche Phosphatidgehalt der Leber dürfte demnach 1—2,5% betragen, bzw. 35—40% des Gesamtfettes. Wir fanden demgegenüber einen durchschnittlichen Gehalt von 0,3—1%, entsprechend 10—17% des Gesamtfettes. Der Verlust an Phosphatiden durch mangelnde Extraktion würde demnach in guter Übereinstimmung mit den Kumagawaschen Befunden mit etwa 50% anzusetzen sein.

Aus der Eigenschaft des Petroläthers, reine Phosphatide zu lösen, ihre Verbindungen mit anderen Stoffen dagegen nicht aufzuspalten, könnte man schließen, daß ihr extrahierbarer Anteil der Menge der freien Zellphosphatide entspricht. Vielleicht besteht hier eine Analogie zu den Untersuchungen Willstätters[27] über den Zustand des Glykogens in der Zelle.

---

[24] Thierfelder u. Klenk: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Jul. Springer, 1930. — [25] Le Breton: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **3**, 539. — [26] Thierfelder u. Klenk: l. c. — [27] Willstätter: Hoppe-Seyler **225**, 103.

Er unterscheidet lyo- und desmo-Glykogen und nimmt an, daß das erstere in freier Form, das letztere in komplexer Bindung an Eiweiß (Glykogen-Protein-Symplexe) vorliegt. Eine feste Beziehung zwischen freiem und gebundenem Glykogen ließ sich nicht nachweisen. Der gebundene Anteil zeigte weniger große Schwankungen als der freie, der je nach dem Gesamtglykogengehalt höhere und tiefere Werte aufweisen kann. Ebenfalls abhängig von diesem erwies sich die Zusammensetzung der Glykogen-Protein-Symplexe. In glykogenarmen Organen überwog bei ihnen der Eiweißgehalt, in glykogenreichen der Glykogengehalt. Das Eiweiß wird daher je nach der Glykogenmenge verschieden stark beansprucht. Ähnliche Wechselbeziehungen kann man auch zwischen Eiweiß und Phosphatiden annehmen. So fanden Junkersdorf[28] und auch jüngst Schenck[29], daß sich die unter dem Einfluß verschiedenster Einwirkungen vollziehenden Änderungen des Leberfettgehaltes immer über Änderungen der Gesamtmenge und der Zusammensetzung des Gewebeeiweiß vollziehen. Das Verhältnis von freien zu gebundenen Phosphatiden dürfte auch hier von der Gesamtphosphatidmenge und der Bindungsfähigkeit des Eiweißes abhängen. Bei hohem Gesamtphosphatidgehalt wird der Anteil der gebundenen Phosphatide relativ kleiner sein als im umgekehrten Falle. Seine absolute Schwankungsbreite dürfte geringer sein, als die der freien Phosphatide, weil ihr durch die beschränkte Bindungsfähigkeit des Eiweißes bestimmte Grenzen gesetzt sind.

Das eigenartige Lösungsverhalten der Phosphatide organischen Solventien gegenüber wird nun sicherlich nicht nur durch ihre Bindung an Eiweiß bestimmt. So ist bekannt, daß sie in reinem Zustand ganz andere Lösungsbedingungen zeigen als in Gemischen. Auch bei Gegenwart anderer Stoffe ist das der Fall. Ferner muß man berücksichtigen, daß die Vollständigkeit der Extraktion auch von mechanischen Faktoren abhängen kann. So geht z. B. die Verreibung der Leber mit Natriumsulfat viel leichter vonstatten als die des Muskels, der außerdem durch seine Bindegewebshüllen dem Eindringen des Petroläthers größeren Widerstand entgegensetzen kann. Zusammenfassend können wir feststellen, daß die Vollständigkeit der Fettextraktion durch Petroläther von einer Reihe von Faktoren abhängt, die von Organ zu Organ wechseln können. Der gegenüber der Kumagawaschen Methode zu erwartende Fehlbetrag an Fett wird in erster Linie von dem Phosphatidgehalt des betreffenden Organs abhängen. In der Leber dürfte es mit etwa 10—15% zu veranschlagen sein, beim Muskel ist er etwas größer, wahrscheinlich aus mechanischen Ursachen. In den phosphatidarmen Depotfetten ist er praktisch gleich Null. Unsere Phosphatidwerte entsprechen mit einer gewissen Einschränkung der Menge der „freien" Zellphosphatide. Sie stehen deshalb in keiner Beziehung zu dem Fehlbetrag an Fett, der durch eiweißgebundene Phosphatide bedingt sein dürfte.

---

[28] Junkersdorf: Arch. f. exper. Path. **186**, 238; **192**, 305. — [29] Schenck, E. G.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkde. **46**, 269.

Die Unterschiede im Gesamtfettgehalt unserer Tiere sind nicht sehr erheblich. Sie schwanken zwischen 9,4 und 13,4%. Wir haben jedoch bei einer Reihe von Hungertieren, die aus anderen Serien stammten, weit höhere Werte (bis 21%) angetroffen. Wir haben versucht, uns an einem größeren Tiermaterial die Gründe dieser großen Schwankungen klar zu machen. Sicher spielten die hier eingangs erwähnten Unterschiede in der Quantität der aufgenommenen Nahrung eine nicht unerhebliche Rolle. Die rasch zunehmenden Tiere wiesen einen durchschnittlich höheren Fettgehalt auf, ihrem größeren Nahrungskonsum entsprechend. Der Hauptfettansatz findet dabei im allgemeinen erst jenseits der 280-Gewichtsgrenze statt, man trifft allerdings auch bei jüngeren Tieren nicht unerhebliche Unterschiede im Fettgehalt an. Von größerer Bedeutung sind sicher endogene Faktoren, die in neuro-humoralen Einflüssen zu suchen sind.

Von den Organfetten zeigen Leber- und Nierenfett die größte mittlere Schwankungsbreite (40%), dann folgen Lungen-, Milz-, Muskel- und Hautfett mit etwa 30% und schließlich das Depotfett und das Torsofett mit etwa 15%. Die relativ großen Unterschiede im Leberfettgehalt, die auch von anderen Autoren gefunden wurden, stehen sicher in Zusammenhang mit der spezifischen Funktion der Leber im Fettstoffwechsel, auf die wir später noch ausführlich eingehen werden. Die teilweise hohen Fettwerte, die wir fanden, könnten durch einen erhöhten Einstrom von Fett erklärt werden. Daß dieser im hungernden, auf vorwiegende Fettverbrennung eingestellten Organismus der Fettverarbeitung in der Leber vorausgeht, wissen wir aus Untersuchungen von Rosenfeld[30], Wertheimer[31] und Dittmar[32]. Über Anteil und zeitlichen Ablauf der Fettverbrennung beim gefütterten Tier ist dagegen noch wenig bekannt. Sicherlich hängt sie einerseits vom Fett- und KH-Gehalt der Nahrung und andererseits von der Größe der Nahrungszufuhr ab. Bei unsern Masttieren, deren Nahrungsaufnahme ihren Bedarf um etwa 20—30% übersteigt, können wir annehmen, daß das zugeführte Fett fast vollständig in die Depots übergeht und nur zum kleineren Teil den Verbrennungsprozessen dient, die in erster Linie aus Eiweiß und KH bestritten werden. Vielleicht ist der auffallend niedere Leberfettwert von Ratte 21, die zu den Masttieren gehört, so zu deuten. Bei der Mehrzahl der Tiere, die sich im Ernährungsgleichgewicht befinden, wird dagegen neben Eiweiß und KH eine bestimmte Fettmenge umgesetzt werden. Ob dabei die einzelnen Nahrungsstoffe nebeneinander verbrennen, oder ob eine bestimmte Reihenfolge eingehalten wird, wissen wir nicht genau. Untersuchungen von Ågren, Wilander und Jorpes[33] haben gezeigt, daß der Leberglykogengehalt bei Meerschweinchen und Mäusen bestimmte, sich regelmäßig wiederholende Schwankungen aufweist, die offenbar einem verschiedenen Tätigkeitszustand der Leber entsprechen. Aus den noch folgen-

[30] Rosenfeld: Arch. f. Physiol. **1** (1), 651; **2** (1), 50. — [31] Wertheimer: Pflügers Arch. **219**, 190. — [32] Dittmar: Arch. f. exper. Path. **171**, 496. — [33] Ågren, G., O. Wilander u. E. Jorpes: Biochem. J. **25**, 777.

den Versuchen an Hungertieren und früheren von Dittmar[32] und Ruska und Oestreicher[34] wissen wir, daß der Fettabbau nicht kontinuierlich, sondern schubweise erfolgt. Das gilt nicht nur für die Mobilisierung von Fett in den Depots, sondern ebenso für die den Abbau einleitenden Umwandlungsvorgänge in der Leber. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß die wechselnden Leberfettwerte unserer Normaltiere durch ähnliche Schübe zustande kommen, die in Beziehung zu bestimmten periodischen Schwankungen der Lebertätigkeit stehen. Allerdings fehlt beim gefütterten Tier der rasche Glykogenschwund, der beim Hungertier die Mobilisierung der Fettdepots reflektorisch auslösen soll. Aber vielleicht genügen hierfür auch schon die geringeren von Ågren und Wilander beobachteten Abnahmen des Leberglykogengehalts. Im Gegensatz zu den Verfassern glauben wir allerdings, daß diese durch längere Nahrungspausen entstehen, die bei den im allgemeinen periodisch fressenden Ratten leicht vorkommen können. Bei zwei Tieren (76 und 82) finden wir auch tatsächlich relativ niedere Glykogenwerte mit hohen Fettwerten vergesellschaftet. Andererseits ist es noch ungewiß, ob dem Schwund des Leberglykogens überhaupt eine ursächliche Bedeutung für die Fettmobilisierung zukommt. Vielleicht ist er nur Begleiterscheinung eines anderen noch unbekannten Vorgangs. Eine direkte Beeinflussung des Leberfettgehalts durch exogene Fettzufuhr ist bei dem nicht sehr hohen Fettgehalt unserer Kuchennahrung nicht anzunehmen. Nach Untersuchungen von Jakobsthal[35] kommt es nur bei starker Fettzufuhr zu einer direkten Ablagerung von Fett in der Leber. Im allgemeinen bleibt diese auf die Depots beschränkt.

Die Jodzahlen des Leberfetts erwiesen sich, von zwei Ausnahmen (6 und 76) abgesehen, als sehr gleichmäßig. Der Mittelwert von 107 liegt etwas tiefer als die Literaturwerte, wahrscheinlich durch den geringen Gehalt an Phosphatiden. Der niedere Wert bei Tier 76 entspricht der Einwanderung von gesättigtem Depotfett. Aus den schon erwähnten erheblichen Schwankungen der Phosphatidwerte sind bestimmte Gesetzmäßigkeiten nicht zu erkennen. Der höhere Wert bei Tier 82 spricht ebenfalls im Sinne einer erhöhten fettabbauenden Lebertätigkeit.

Schwieriger zu beurteilen sind die etwa in derselben Größenordnung liegenden Schwankungen des Nierenfettgehalts. Über eine wesentliche Bedeutung der Niere beim Fettabbau, die diese erklären könnten, ist nichts bekannt. Rosenfeld[36] hat jedenfalls keine Erhöhung des Nierenfetts bei gesteigerter Fettverbrennung gefunden. Demgegenüber stehen allerdings Befunde von Dittmar[37], die bei Hungerratten am ersten Hungertage einen gleichzeitigen Anstieg des Leber- und Nierenfetts zeigen. Auf unsere eigenen Versuche an Hungertieren wollen wir erst später eingehen. Es erscheint uns jedenfalls nicht ganz ausgeschlossen, daß auch der Niere eine

[34] Ruska u. Oestreicher: l. c. — [35] Jakobsthal, E.: Verhandl. d. Deutsch. path. Ges. **1909**, S. 380. — [36] Rosenfeld: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **23**, 540. — [37] Dittmar: Arch. f. exper. Path. **171**, 496.

gewisse Bedeutung bei der Fettverbrennung zukommt. Die absoluten Fettwerte liegen etwa 15—20% tiefer als die nach Kumagawa bestimmten Dittmarschen Werte. Der Anteil der gefundenen Phosphatide ist daher in der Niere ziemlich groß. Hierdurch erklären sich auch unsere um 20% tieferen Jodzahlen. Ihre größeren Schwankungen sind wohl zum Teil methodisch bedingt durch die oft geringen Mengen des uns zur Verfügung stehenden Fettes. Im allgemeinen gehen hohe Fettwerte mit niedrigen Jodzahlen einher. Der Mehrbetrag an Fett besteht daher aus gesättigten Fettsäuren von Depotcharakter, die entweder eingewandert sind oder aus den interstitiellen Fettlagern stammen. Ein Parallelismus zu den Leberfettwerten ist nicht deutlich zu erkennen; auch zum Gesamtfettgehalt besteht keine eindeutige Beziehung.

Die Lunge hat einen ihrer Bedeutung im Fettstoffwechsel entsprechenden hohen Fettgehalt. Größere Schwankungen sind hier durch den oft wechselnden Blutgehalt des Organs bedingt (Ratte 16 + 82) und gleichen sich dementsprechend in den Körpergewichtswerten aus. Dasselbe gilt für das Milzfett, das die niedersten absoluten Werte aufweist. Auffallend tief und gleichmäßig sind die Jodzahlen des Lungenfettes, die denen der Depotfette entsprechen. Sie stehen vielleicht in Beziehung zu der von Leites[38] nachgewiesenen lipopektischen und liposynthetischen Funktion der Lunge. Die Jodzahlen des Milzfetts liegen höher und zeigen dieselben großen Schwankungen wie die des Nierenfettes, wahrscheinlich infolge methodischer Mängel.

Die größten Unterschiede gegenüber den Ditmarschen Werten zeigen unsere Muskelfettwerte, die um rund 35% tiefer liegen. Allerdings fallen bei Dittmar zwei Tiere mit besonders hohen Werten heraus, wie wir sie bei unseren zehn Tieren auch nicht annähernd angetroffen haben. Der Hauptanteil des Fetts entstammt wohl dem interstitiellen Bindegewebe und nicht dem eigentlichen Muskelstroma. Die Jodzahlen liegen dementsprechend nur wenig über denen der Depotfette. Bloor[39] hat darauf schon früher aufmerksam gemacht. Auch der Anteil der Phosphatide am Gesamtfett ist auffallend gering. Im allgemeinen liegen die für den quergestreiften Muskel angegebenen Werte der Gesamtphosphatide bei 0,4—1% des frischen Organgewichts. Unsere eigenen betragen demgegenüber nur 0,1%. Der Unterschied ist hier also bedeutend größer als in der Leber. Allerdings geben die meisten Untersucher an, daß der Phosphatidgehalt sehr stark mit der Tätigkeit des Muskels schwankt[40]. Bei unseren in kleinen Käfigen gehaltenen und dadurch in ihrer Bewegungsfreiheit stark beschränkten Stalltieren wird man nur eine geringe Muskelaktivität und dementsprechend niedere Phosphatidwerte voraussetzen können. Vielleicht ist auch der Anteil der freien Phosphatide im Muskel besonders gering und derjenige der ge-

[38] Leites, S.: Biochem. Z. **190**, 286. — [39] Bloor: J. of biol. Chem. **68**, 33. — [40] Zit. Lohmann: Oppenheimers Handb. d. Biochem., Erg.-Bd., IV—VI, 218.

bundenen entsprechend größer. Ein derartiges Verhalten würde bei niederem Gesamtphosphatidgehalt zu erwarten sein, also gut zur obigen Annahme passen. In zweiter Linie sind natürlich noch die schon erwähnten anatomischen Verhältnisse des Muskels in Betracht zu ziehen, die die Extraktion der freien Phosphatide bedeutend erschweren können. Im allgemeinen geht der Muskelfettgehalt parallel mit dem Gesamtfettgehalt. Die beiden magersten Tiere 14 und 17 haben auch den geringsten Muskelfettwert. Auch hier kommt der Depotcharakter des Muskelfetts zum Ausdruck.

Auch das Hautfett ist fast ausschließlich Depotfett. Die absoluten Werte schwanken mit der Größe des Unterhautfettanteils, der für die Fettbestimmungen nicht abgetrennt wurde. Im allgemeinen gehen sie parallel mit den Gesamtfettwerten, wenn auch bei einzelnen Tieren die renalen und und abdominalen Fettlager hier den Ausschlag geben können. Die Jodzahlen liegen etwas über denen der reinen Depotfette, was auf geringe Beimengen ungesättigter Phosphatidfettsäuren schließen läßt. Über den Phosphatidgehalt der Haut liegen Untersuchungen von Laughlin und Theis[41] vor. Sie unterscheiden zwei Fettfraktionen, von denen die eine ohne weiteres, die andere erst bei sauerer Reaktion extrahierbar ist. Von dieser letzteren nehmen sie an, daß sie an Eiweiß gebunden ist und die Phosphatide der Haut enthält. Ihr Anteil soll etwa zwei Drittel des gesamten Hautfetts betragen, während der Phosphatidgehalt nur mit 5% angegeben wird. Im Gegensatz zur Leber würde demnach das an Eiweiß gebundene Fett der Haut zum größten Teil aus Nichtsphosphatiden bestehen. Es scheint uns allerdings fraglich, ob man hier überhaupt von eiweißgebundenem Fett reden kann. Das außerordentlich dichte Zellgefüge der Haut bedingt sicherlich eine mechanische Erschwerung der Extraktion, die bei der durch die Säuerung bedingten Lockerung weitgehend aufgehoben werden kann, ohne daß es zu einer Aufspaltung von Fett-Eiweißverbindung zu kommen braucht. Wir selbst fanden in unseren Hautfetten nur unmeßbare Mengen von Phosphatiden, die demnach in Übereinstimmung mit Laughlin und Theis fast vollständig in eiweißgebundener Form vorliegen dürften.

Den höchsten relativen Fettgehalt zeigen Nieren- und Hodenfettkörper. Im Mesenterialfett ist er etwas geringer durch dessen größeren Wassergehalt. Einzelne Tiere (10, 17 und 24) fallen mit erheblich tieferen Werten heraus. Sie haben fast ausnahmslos hohe Fettkörpergewichte, so daß ein Ausgleich in den Körpergewichtswerten erfolgt. Ein großer Fettkörper bedingt daher nicht immer einen entsprechend hohen relativen Fettgehalt. Die Jodzahlen beider Depots haben etwa dieselbe Höhe und entsprechen dem ungesättigten Charakter der Depotfette. Ihre Schwankungen sind sehr gering. Höhere Jodzahlen gehen im allgemeinen mit höheren Fettwerten parallel.

Das Torsofett ist ein Gemisch aus Muskel-, Kopfhaut- und Stützgewebefett. Da der Torso aus methodischen Gründen nach Kumagawa

[41] Laughlin u. Theis: J. Amer. Leath. chem. assoc. **19**, 428.

verarbeitet wurde, sind die Phosphatidfettsäuren darin mitenthalten. Hierdurch erklären sich die relativ hohen Jodzahlen, die noch über denen des Nierenfetts liegen.

5. Kohlehydrate.

Wir fassen hier die Ergebnisse aus den Bestimmungen der GRS. des Glykogens und der Milchsäure zusammen. Die GRS. bestehen zum weitaus größten Teil aus Kohlehydraten oder Abbauprodukten derselben, zum kleineren Teil aus einer Reihe reduzierender Substanzen, unter denen Glutathion, Kreatin, Kreatinin und verschiedene Purinkörper die wichtigsten sind. Der Anteil dieser reduzierenden Nichtzuckerverbindungen gilt als ziemlich gleichmäßig. Er dürfte bei unseren Bestimmungen etwa 10% betragen. Die Gesamtkohlehydrate selbst bestehen aus Glykogen, freiem Gewebszucker, Hexosephosphaten und dem sogenannten „gebundenen Zucker". Der freie Gewebszucker und die Hexosephosphate faßt

Tabelle 8. Gesamte reduzierende Substanzen in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett
6	6,08	1,24	1,25	1,09	1,06	0,12
10	5,58	1,09	1,10	1,57	1,37	0,13
14	5,88	1,14	1,42	1,26	0,92	0,19
16	5,82	1,40	1,58	1,48	1,80	0,12
17	6,77	1,62	1,36	1,32	1,42	0,17
21	6,08	1,69	1,32	1,26	0,90	0,15
24	5,54	1,37	1,02	1,57	1,75	0,12
76	3,80+	1,06	1,14	1,19	1,90	0,20
82	4,82+	1,28	0,94	0,92	1,36	0,09
91	6,76	1,24	1,16	1,04	1,45	0,12
Mittelwert	5,92	1,31	1,23	1,27	1,40	0,14
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	15,4	32,5	32,0	33,8	48,3	51,7

Tabelle 9. Glykogen in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett
6	4,23	0,26	0,14	0,48	0,42	0,034
10	—	0,31	0,23	0,55	0,31	0,028
14	4,20	0,27	0,14	0,46	—	0,037
16	4,28	—	—	0,58	0,40	—
17	—	—	—	—	—	—
21	—	—	—	—	—	—
24	4,11	0,33	0,32	0,60	0,42	0,028
76	2,23 +	0,30	0,28	0,57	0,51	0,029
82	3,90	0,26	0,57 ?	0,45	0,33	0,009 ?
91	4,75	0,27	0,23	0,54	0,36	0,029
Mittelwert	4,25	0,29	0,22	0,53	0,39	0,031
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	13,1	20,8	32,0	23,0	33,0	25,6

Tabelle 10. Glykogen in % der gesamten reduzierenden Substanzen.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel	Haut	H. + N.-Fett
6	70	21	11	44	40?	28
10	—	28	21	35	23	22
14	71	24	10	36	—	20
16	74	—	—	39	22	—
24	74	24	31	38	24	23
76	59 +	28	25	48	27	15
82	81	20	61?	49	24	10?
91	70	22	20	52	25	24
Mittelwert	73	24	20	43	24	22
Prozent. mittlere Schwankungsbreite	8	21	20	26	10	27

Tabelle 11. Milchsäure in % des Frischgewichts.

Tier Nr.	Leber	Nieren	Herz	Muskel
6	0,15	0,11	0,31	0,13
10	0,12	—	0,31	0,10
14	0,15	0,13	0,35	0,13
16	0,11	—	—	0,13
17	0,15	0,12	—	0,14
21	0,15	—	—	—
24	0,10	0,11	0,29	0,094
76	0,083	0,087	0,29	0,11
82	—	—	0,28	0,093
91	0,11	—	—	0,16
Mittelwert	0,12	0,11	0,31	0,12
% der mittleren Schwankungsbreite	37	18	12	33

man auch unter der Bezeichnung „niedere Kohlehydrate“ zusammen auf Grund ihrer Löslichkeit in 60% Alkohol. Ihre Menge kann als sehr konstant angesehen werden. Für den Muskel wird sie mit 0,1—0,2% angegeben[1], entsprechend etwa 10—15% der GRS. Die Differenz GRS.—Glykogen besteht daher zum weitaus größten Teil aus „gebundenem Zucker“. Die Ansichten über die Natur dieses Zuckers gehen noch sehr weit auseinander. Eine ausgezeichnete Übersicht über die diesbezügliche Literatur findet sich bei Grevenstuk[42]. Die Zunahme des Reduktionsvermögens, die sich nach Säurehydrolyse in allen Geweben findet, ist nach Grevenstuk nur zum Teil auf Rechnung gebundener Glucose zu setzen. Er nimmt an, daß auch reduzierende Spaltprodukte der Kohlehydrate wie Trioseverbindungen und Aldehyde daran beteiligt sind und schlägt deshalb die neutralere Bezeichnung „hydrolysierbare Substanz“ vor. Ganz unklare Vorstellungen

[42] Grevenstuk: Ergebn. d. Physiol. **28**, 1.

herrschen noch über die Natur der bindenden Substanz. In Frage kommen hierfür vor allem Eiweiß, Fette und Phosphatide. Die meisten Autoren sehen im Eiweiß die wichtigste Zucker bindende Substanz. Grevenstuk hält den Beweis dafür als nicht sicher erbracht und ist der Ansicht, daß die Bedeutung des sogenannten Eiweißzuckers bei weitem überschätzt wird. Nach E. G. Schenck[43] schwankt der Anteil der reduzierenden Gruppe am Gewebeeiweiß zwischen 3 und 7%. Nimmt man einen Mittelwert von 5% an bei einem durchschnittlichen Eiweißgehalt von 18%, so würde sich hieraus ein Eiweißzuckerwert von 0,9% errechnen. Für die Differenz GRS. — Glykogen finden wir bei den meisten Organen (Niere, Herz und Haut) rund 1,0%. Ziehen wir hiervon für den Gehalt an freien Kohlehydraten 0,1% ab, so ergibt sich in guter Übereinstimmung mit Schenck ebenfalls ein Gehalt von 0,9% an eiweißgebundenen reduzierenden Substanzen. Wir haben in unseren Tabellen außer den Werten für die GRS. und das Glykogen noch den prozentigen Anteil des Glykogens an der GRS. angegeben. Diese Werte haben vor allem für die später zu besprechenden Änderungen des Kohlehydratgehalts im Hunger Bedeutung. Unsere Milchsäurewerte entsprechen nicht den Ruhemilchsäurewerten der Literatur. Sie liegen erheblich höher und sind zum größten Teil dem Einfluß der postmortalen Glykolyse zuzuschreiben, die sich aus experimentellen Gründen nicht ganz vermeiden ließ.

Den höchsten GRS -Gehalt besitzt die Leber, entsprechend ihrem hohen Glykogengehalt. Die Werte der glykogenärmeren Organe (Muskel, Haut, Niere und Herz) liegen etwa in derselben Größenordnung. Den niedersten Gehalt treffen wir im H.+N.-Fett an. Nicht so gleichmäßig verhalten sich die Glykogenwerte der einzelnen Organe. Niere und Herz haben annähernd gleiche Werte, in Haut und Muskulatur liegen sie dagegen höher. Den niedersten Gehalt zeigt wieder das H.+N.-Fett.

Unsere absoluten Leberglykogenwerte entsprechen ungefähr denen der Literatur. Die Dittmarschen Werte liegen etwas niedriger trotz der KH.-reichen Vorernährung seiner Tiere. Wahrscheinlich sind bei uns die Verluste bei der Aufarbeitung des Materials durch das Einfrieren in flüssiger Luft geringer. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen sind unsere Einzelwerte auffallend gleichmäßig. Ihre mittlere Schwankungsbreite beträgt nur 8,5% im Vergleich zu 87% der Dittmarschen Werte. Der Einfluß der gleichmäßigen Vorbehandlung unserer Tiere kommt hierin am deutlichsten zum Ausdruck. Auf die Ursache der beiden tieferen Werte der Ratten 76 und 82 ist oben schon hingewiesen worden. Die GRS. zeigen etwa dieselbe geringe Schwankungsbreite. Die Schwankungen des Lebergewichtes erwiesen sich als ganz unabhängig von denen des Glykogens und der GRS., wie aus der wesentlich größeren Schwankungsbreite ihrer Körpergewichtswerte hervorgeht. Die Differenz GRS. — Glykogen ist in der Leber mit einem Betrag von 1,67% um rund 60% höher als in den übrigen

[43] Schenck, E. G.: Arch. f. exper. Path. **175**, 401.

Organen. Sie entspricht entweder einem höheren Anteil an „gebundenem Zucker" oder einem größeren Gehalt an freien Kohlehydraten. Wir halten das letztere in Hinblick auf die zuckerliefernde Funktion der Leber, die eine größere Menge disponibler Kohlehydrate voraussetzt, für wahrscheinlicher.

Auch das Nierenglykogen zeigt im Gegensatz zu anderen Untersuchern nur geringe Schwankungen. Der Mittelwert von 0,29% liegt höher als die Junkersdorfschen[41] Werte an Hunden (0,15%) und entspricht etwa dem Glykogengehalt, den Lang[45] für die menschliche Niere fand. Die Dittmarschen Werte liegen um etwa 60% höher. Vielleicht ist hierauf die KH.-reichere Vorernährung von Einfluß. Die Schwankungen der GRS. sind etwas größer und unabhängig von denen des Glykogens. Merkwürdigerweise gehen die beiden höchsten Fettwerte (16 und 21) mit den höchsten GRS.-Werten parallel.

Wesentlich größere Schwankungen zeigt der Herzglykogengehalt. Wir bringen sie in Zusammenhang mit postmortalen Herzkontraktionen, die wir häufig beobachten konnten. Die Einzelwerte liegen noch etwas tiefer als in der Niere. Die GRS. sind gleichmäßiger und lassen keine Abhängigkeit vom Glykogengehalt erkennen. Die Differenz GRS. — Glykogen in Prozent des frischen Organs entspricht im Mittel (1,01) denjenigen von Niere (1,02) und Haut (1,01). Der Muskel zeichnet sich durch einen rund doppelt so hohen Glykogengehalt aus. Die Schwankungen der Einzelwerte sind nicht besonders groß (18,4%) und jedenfalls viel geringer als diejenigen der Dittmarschen Tiere (83%). Auch hier zeigt sich wieder besonders deutlich der Einfluß der gleichmäßigen Vorernährung. Die absoluten Werte liegen etwas tiefer als bei Dittmar, was wir auf den geringeren Kohlehydratgehalt unserer Kuchennahrung zurückführen. Im allgemeinen gehen Glykogengehalt und GRS.-Wert nicht parallel. Die Differenz GRS. — Glykogen ist deshalb auffallend tief. In der Haut fanden wir ziemlich hohe Glykogenwerte (0,31—0,51%) gegenüber anderen Untersuchern[1] mit nur 0,23 —0,34%. Es erscheint uns daher nicht ausgeschlossen, daß der Haut bei Berücksichtigung ihrer großen Gesamtmasse neben Leber und Muskulatur eine gewisse Bedeutung für die Glykogenspeicherung zukommt. Ihr Gesamtglykogengehalt entspricht ungefähr der Hälfte des Leberglykogens und dem doppelten Glykogengehalt der gesamten unteren Extremitäten. Auffallend groß sind die Schwankungen der GRS. Sie sind sicher nicht nur durch den wechselnden Fettgehalt bedingt. Im allgemeinen gehen GRS.- und Glykogenwerte parallel. Im Fettgewebe ist der Glykogengehalt gering, entsprechend dem geringeren Protoplasmaanteil. Rechnet man ihn auf 1 g Eiweiß um, unter der Voraussetzung, daß der Eiweißgehalt annähernd der atmenden Zellmasse entspricht[1], so bekommt man etwa denselben Wert wie in der Niere. Die beobachteten Schwankungen sind in erster Linie vom

---

[44] Junkersdorf: Pflügers Arch. **210**, 351. — [45] Lang, K.: Arch. f. exper. Path. **164**, 449.

Fettgehalt abhängig. Sie sind auch hier für die GRS. etwas größer als für das Glykogen. Die Körpergewichtswerte zeigen dasselbe Verhalten, wie wir es für das Eiweiß bereits besprochen haben. Die in Tabelle 10 verzeichneten, in Prozenten der GRS. berechneten Glykogenwerte liegen in Leber und Muskel hoch, entsprechend ihrer Bedeutung als Glykogendepot. In den übrigen Organen einschließlich dem Fettgewebe sind sie wesentlich tiefer und sehr gleichmäßig.

Die Milchsäurewerte in Leber, Niere und Muskel erwiesen sich trotz der erwähnten Mängel als ziemlich gleichmäßig. Nur im Herz fanden wir wesentlich höhere Werte, für die wir keine befriedigende Erklärung haben

6. Gewebeatmung.

Für die Gewebeatmung der Organe von Ratten sind schon so viele Daten niedergelegt[46], daß es überflüssig erscheint, sie durch neue zu ergänzen oder zu bestätigen. Die Bestimmungen am Normaltier dienten uns auch zunächst nur als Vergleichsbasis für die später zu besprechende Atmung des Gewebes hungernder Tiere. Weiterhin wollten wir sehen, inwieweit Schwankungen der Atmungsgrößen sich vielleicht bestimmten Schwankungen der chemischen Gewebszusammensetzung zuordnen lassen. Solche Beziehungen lassen sich aber in eindeutiger Weise nicht auffinden. Es ist auch nicht etwa so, daß ein Tier mit relativ hoher Leberatmung notwendig hohe Atmung in anderen Organen zeigt.

Es genügt deshalb, wenn wir hier die Mittelwerte unserer Messungen kurz anführen. Sie ergeben für Leber, Nierenrinde und Zwerchfell einen Sauerstoffverbrauch in einer Stunde für das Milligramm Trockengewicht von 8,6, 20,4 und 4,6 cmm und einen respiratorischen Quotienten von 0,91, 0,80 und 1,05. Die Werte entsprechen den nach dem Schrifttum zu erwartenden Größen.

Die niedrige Zwerchfellatmung entspricht der Größe der Tiere[47]. Der hohe RQ. ist teilweise Folge der Zwerchfelldicke, die in den tiefliegenden, schlecht mit Sauerstoff versorgten Teilen die Glykolyse stärker in Erscheinung treten läßt.

Bei der Art der uns gestellten Aufgabe mußten wir uns auch über den beschränkten Wert der Messung eines überlebenden Funktionsrestes, wie ihn die Gewebeatmung darstellt, klar sein. Daß die Atmungsgröße als solche keine oder nur sehr vorsichtige Schlüsse auf den Gesamtorganismus zuläßt, hat Grafe mehrfach dargetan. Für den respiratorischen Quotienten gilt aus einer einfachen Überlegung heraus das gleiche. Es wird am isolierten Schnitt, und zwar auch im Hunger immer nahe an 1 gefunden, während er für den intakten Gesamtorganismus auf 0,75—0,72 sinken kann. Würden wir die Forderung erheben, daß die Erfahrungen der Gewebeatmungen den

[46] Krebs, H. A.: Oppenheimers Handb. d. Biochem. **1** (2), 863 (1933). — [47] Meyerhof, Lohmann u. Meier: Biochem. Z. **157**, 478 (1925).

Verhältnissen am lebenden Tier entsprechen, daß also auch die hungernde Muskulatur, Leber und sofort am Tier selbst Quotienten nahe an 1 zeigen, so müßten wir an anderen Organen enorm tiefe Quotienten von 0,5 und darunter erwarten, die dann zusammen mit den ersten einen RQ. von 0,75 ergeben würden. Solche tiefe respiratorische Quotienten lassen sich aber bei der Isolierung niemals nachweisen und sind auch nicht wahrscheinlich. Richtig erscheint es uns vielmehr, anzunehmen, daß nach der Lostrennung aus dem Verband des Organismus die restliche Kohlehydratverbrennung am leichtesten noch weiterläuft, während andere Prozesse stärker von Steuerungen abhängig sind, die im isolierten Gewebeteil fehlen. Hinzu kommt aber vor allem noch, daß die aerobe Glykolyse vorerst unberechenbar in die Höhe des respiratorischen Quotienten eingreift, wie es sich mit den von uns benutzten Methoden darstellt.

Wenn wir deshalb überhaupt auf diese Bestimmungen Wert legen, so sehen wir diesen nicht in der absoluten Höhe der gefundenen Zahlen, sondern in der Tatsache, daß Eingriffe am Tier Änderungen des respiratorischen Quotienten und der Atmungsgröße auch am isolierten Gewebe zur Folge haben. Wir möchten also die Bedeutung unserer Untersuchungen in den sich ergebenden Beziehungen sehen.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft und der Firma Knoll, Ludwigshafen, danken wir für die Gewährung von Apparaten und Geldmitteln.

Die technischen Assistentinnen unseres Instituts Frl. C. Wayand und Frl. M. Reiß haben uns in dankenswerter Weise bei der Ausführung der Analysen unterstützt.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Pharmakologie des neuen Mutterkornalkaloides Sensibamin.

Von

Richard Rössler und **Klaus Unna.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. VI. 1935.)

In letzter Zeit wurden aus dem Mutterkorn zwei neue Alkaloide isoliert, das Ergoclavin von Küssner[1], über dessen biologische Wirkungen Kreitmair[2] eingehend berichtete, und das Sensibamin von der Firma Chinoin A.-G. und Wolf*. Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen war die pharmakologische Prüfung des Sensibamins, die sich — zum Teil vergleichend mit Ergotamin — auf folgende Punkte erstreckte: Toxizität, Hahnenkammwirkung, Allgemeinwirkungen an der Katze, Einfluß auf die Körpertemperatur des Kaninchens, vasomotorische Umkehrreaktion und Uteruswirkung am Kaninchen und Meerschweinchen.

Zur Herstellung wässeriger Sensibaminlösungen wurde ein Teil reine Base mit zwei Teilen Weinsäure in einigen ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst und dann weiter aufgefüllt bis zur Endkonzentration von 0,05—0,1% der Base. Diese Lösungen waren, im Eisschrank verwahrt, wochenlang haltbar. Zum Vergleich standen uns in gleicher Weise hergestellte Lösungen von 0,05% Ergotamin aus Ergotaminacetonkristallen und das Ergotamintartrat in Form des Handelspräparates Gynergen sowie des doppelt konzentrierten Gynergen II (für Tierversuche)** zur Verfügung.

1. Giftwirkung an weißen Mäusen.

Die Toxizität des Sensibamins wurde an etwa 100 weißen Mäusen (18—28 g) nach subcutaner und intravenöser Injektion geprüft. Um die zu injizierende Flüssigkeitsmenge möglichst zu beschränken, benutzten wir zu diesen Versuchen eine 0,4%ige Lösung der Base in destilliertem Wasser mit 0,8% Weinsäure, nachdem wir uns in Kontrollversuchen überzeugt hatten, daß die Weinsäurelösung allein in den erforderlichen Mengen für die Tiere unschädlich war.

---

[1] W. Küssner: E. Mercks Jahresberichte 1933, S. 5. — [2] H. Kreitmair: Arch f. exper. Pathol. **176**, 171 (1934).

* Chinoin A.-G. und Wolf, Ujpest, Patentschrift, Anm. C 45550, Kl. 12, p. 11; vgl. E. Mercks Jahresberichte 1933, S. 5. Über die chemischen Eigenschaften des Sensibamins und deren Unterschiede von den übrigen Mutterkornalkaloiden liegen bisher nur die Angaben der Patentschrift vor. Eine eingehendere Darstellung dieses Fragenkomplexes soll von anderer Seite erfolgen. — ** Für die freundliche Überlassung des Präparats sind wir Herrn Prof. E. Rothlin, Basel, zu besonderem Dank verpflichtet.

Die Vergiftungserscheinungen nach Sensibamin bestanden im wesentlichen in tonisch-klonischen Krämpfen, Spreizstellung der Hinterbeine und starker Verlangsamung der Atmung. Diese Symptome waren nach subcutaner Injektion von 0,15 mg/g Sensibaminbase deutlich ausgeprägt, die Tiere erholten sich aber in einigen Tagen wieder vollkommen; 0,25 mg/g wirkten unter gleichen Erscheinungen in 1—4 Tagen, 0,35 mg/g in 12 Stunden tödlich. Die letalen Dosen an Mäusen liegen demnach für Sensibamin bei subcutaner Injektion etwa 3—4mal höher, als die von Kreitmair[2] für Ergotoxin und Ergoclavin bestimmten Werte.

Bei intravenöser Injektion zeigten die Mäuse nach 0,02 mg/g vorübergehend Spreizstellung der Hinterbeine und Krämpfe; 0,05—0,1 mg/g führten zu schwerer, lang anhaltender Vergiftung. Die tödlichen Dosen waren bei intravenöser Einspritzung nicht sicher zu ermitteln, da die Tiere zum Teil auch 0,15 mg/g Sensibamin überlebten und höhere Dosen wegen der zu injizierenden großen Flüssigkeitsmenge nicht gegeben werden konnten.

2. Wirkungen am Hahn.

Die Giftwirkungen von Ergotamin und Ergotoxin am Hahn wurden von Dale und Spiro[3] eingehend beschrieben und bei beiden Alkaloiden die gleichen akuten und chronischen Vergiftungserscheinungen gefunden.

Unsere Befunde mit Sensibamin und Gynergen an 4 jungen Hähnen (Gewicht 1500—1800 g) stimmen in allen Einzelheiten mit dem von Dale und Spiro beschriebenen Vergiftungsablauf überein. Nach Injektion von 1 mg Sensibamin oder 1 mg Ergotamin in die Flügelvene zeigen die Tiere sofort Kotabgang, starke stundenlang anhaltende Dyspnoe, ständiges Harnträufeln, Unfähigkeit zum Stehen; sie kauern mit weit geöffnetem Schnabel am Boden. Kamm und Bart sind gleich nach der Injektion kalt anzufühlen und zeigen nach etwa 40—50 Minuten tiefste Blau-Violettfärbung, die sich über 5—7 Stunden unverändert hält, während die übrigen Allgemeinerscheinungen in dieser Zeit schwinden. Nach 24 Stunden waren die Tiere wieder völlig normal. Kleinere Dosen — 0,5 mg Sensibamin oder Ergotamin intravenös — führten ebenfalls zu stärkster, stundenlang anhaltender Verfärbung des Kammes und geringgradiger Dyspnoe, die anderen Vergiftungserscheinungen fehlten. Als tödliche Dosen ermittelten wir für Sensibamin und Ergotamin übereinstimmend 2,4 mg/kg intravenös; 1,2—1,8 mg/kg wurden trotz schwerster Vergiftungssymptome noch ertragen.

Ein Vergleich der chronischen Giftwirkung von Sensibamin und Ergotamin an vier weißen Leghornhähnen mit gut entwickelten Kämmen ergab übereinstimmende Resultate. Die Tiere zeigten nach intravenöser Injektion von je 1 mg Sensibamin bzw. 1 mg Ergotamin an 6 aufeinander-

[3] Dale u. Spiro: Arch. f. exper. Pathol. **95**, 337 (1922).

folgenden Tagen Gangrän der Kammspitzen in annähernd gleichem Ausmaß. Nach 14 Tagen waren die nekrotisierenden Gewebsteile scharf abgesetzt und nach 4 Wochen abgestoßen.

3. Allgemeinwirkungen an der Katze.

Sensibamin und Ergotamin hatten an der Katze, ebenso wie am Hahn, gleichartige Giftwirkungen, die sich vollkommen mit den Befunden von Dale und Spiro[3] für Ergotoxin und Ergotamin decken.

Eine Katze von 2500 g erhielt durch eine in die Vena jugularis eingeheilte Injektionskanüle 3,5 mg Sensibamin. Nach wenigen Minuten geriet das während der Injektion völlig ruhige Tier in einen hochgradigen Aufregungszustand, sprang im Käfig herum, war äußerst reizbar, und seine Bewegungen wurden zunehmend inkoordiniert. Etwa 10 Minuten nach der Injektion begannen sich die anfangs stark erweiterten Pupillen zu verengern, nach 20 Minuten war die Iris auch im Halbdunkel maximal kontrahiert. Die starke motorische Unruhe war jetzt in einen bewegungsarmen schlafähnlichen Zustand übergegangen, der an das Vergiftungsbild nach Bulbokapnin erinnerte. Das Tier konnte in Seiten- und Rückenlage gebracht werden. 3 Stunden später saß die Katze wieder in normaler Haltung, ließ aber noch Koordinationsstörungen der Hinterbeine erkennen; die Pupillen begannen sich langsam wieder zu erweitern.

4. Einfluß auf die Körpertemperatur von Kaninchen.

Über die Wirkung der Mutterkornalkaloide auf die Körpertemperatur liegen zahlreiche Untersuchungen mit zum Teil widersprechenden Ergebnissen vor[4]. Während nach Ergotoxin am Kaninchen bei intravenöser und meistens auch bei subcutaner Injektion übereinstimmend Temperatursteigerungen mit hochgradigen Aufregungszuständen festgestellt wurden, haben die Versuche mit Ergotamin sowohl Temperatursenkung wie Steigerung, wie auch Wirkungslosigkeit ergeben. Rigler und Silberstern[4], die nach Ergotamin an Kaninchen ausschließlich langanhaltende Hypothermie sahen, führen diese Erscheinung auf eine Lähmung des sympathischen Anteiles des Wärmzentrums und die damit verbundene Einschränkung der chemischen Wärmebildung zurück. Bei intravenöser Injektion von Ergotoxin hingegen fanden auch sie die von anderen Autoren beobachtete Temperatursteigerung. Dieser qualitative Wirkungsunterschied der beiden sonst pharmakologisch so weitgehend übereinstimmenden Alkaloide wird in einer späteren Mitteilung von Brink und Rigler[5] damit erklärt, daß die Hyperthermie nicht dem Ergotoxin, sondern Verunreinigungen bzw. Zersetzungsprodukten unbekannter Art zuzuschreiben sei.

[4] Literatur siehe Rigler u. Silberstern: Arch. f. exper. Pathol. **121**, 1 (1927). — [5] Brink u. Rigler: Ebenda **145**, 321 (1929).

Neue Untersuchungen von Rothlin[6] haben aber gezeigt, daß analysenreines Ergotoxin subcutan wie intravenös an Kaninchen beträchtliche Temperatursteigerung auslöst, und daß sich auch mit Ergotamin ein Temperaturanstieg erzielen läßt. Nur die Wirksamkeit der beiden Alkaloide war wesentlich verschieden, es bedurfte mindestens zweimal so großer Dosen von Ergotamin, um ein dem Ergotoxin analoges Vergiftungsbild — Aufregungszustände und Hyperthermie — zu erreichen. Da der Wirksamkeitsunterschied in den Versuchen Rothlins scharf ausgeprägt ist und die Möglichkeit zu einer mit anderen biologischen Methoden nicht erreichbaren Unterscheidung geben würde, schien uns die Prüfung des Sensibamins gerade in dieser Hinsicht von Bedeutung.

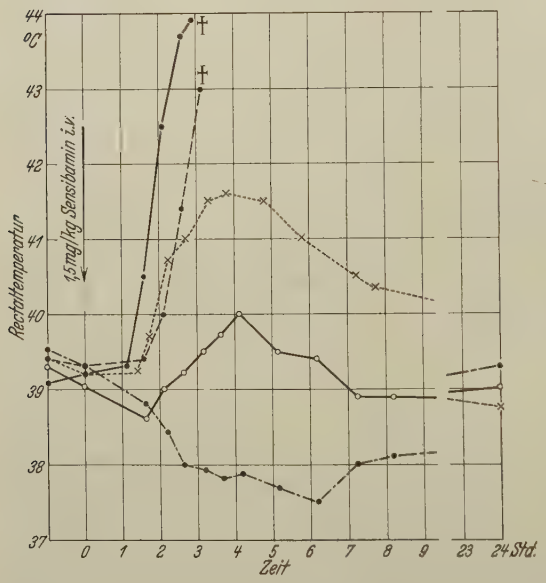


Abb. 1. Temperaturwirkung von 1,5 mg/kg Sensibamin intravenös an fünf erstmalig injizierten Kaninchen.

Unsere Versuche erstreckten sich auf 30 Kaninchen, denen Sensibamin oder Ergotamin stets intravenös verabfolgt wurde. Um eine Grundlage für einen quantitativen Vergleich der beiden Alkaloide zu finden, prüften wir zunächst das Verhalten einer größeren Zahl von Tieren auf die gleiche Dosis Sensibamin.

Von den fünf in Abb. 1 zusammengefaßten Versuchstieren, die 1,5 mg/kg Sensibamin intravenös erhalten hatten, gingen zwei im Verlauf von 3 Stunden unter hochgradiger Temperatursteigerung (43—44°) und Erregungszuständen mit sehr hoher Atemfrequenz zugrunde. Ein Kaninchen zeigte wohl hohen Temperaturanstieg mit starker Erregung, erholte sich aber bis zum nächsten Tage vollkommen. Von den zwei letzten Tieren reagierte eines mit leichter Hyper-, das andere mit Hypothermie, und die sonst ausgesprochenen Erregungserscheinungen fehlten. Es ergeben sich somit hier wie auch in zahlreichen anderen Versuchen weitgehende individuelle Schwankungen, die — soweit wir feststellen konnten — weder vom Alter, Gewicht noch Geschlecht der Tiere abhängig sind. Temperatur-

[6] Rothlin, E.: Klin. Wschr. **1933**, Nr. 1, S. 25.

senkung konnten wir allerdings bei erstmaliger Injektion von Sensibamin nur an dem einen in Abb. 1 angeführten Tier beobachten, sonst traten stets nach Dosen von 1—1,5—2 mg/kg Temperatursteigerungen auf, denen die meisten Tiere, welche über 42° fieberten, erlagen.

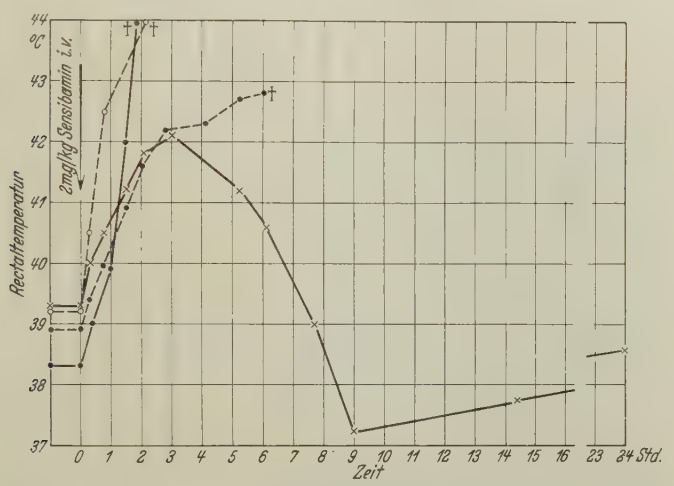


Abb. 2. Temperaturwirkung von 2 mg/kg Sensibamin intravenös an vier erstmalig injizierten Kaninchen.

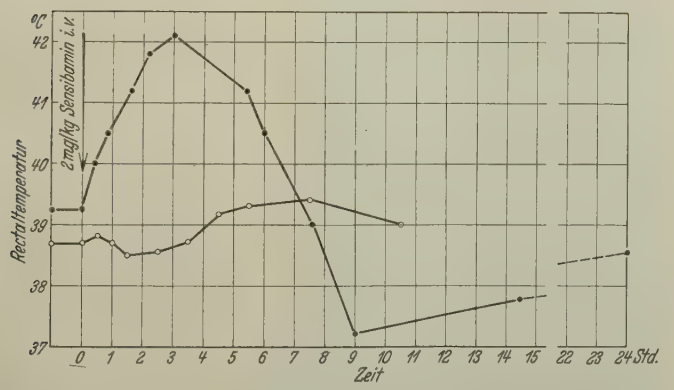


Abb. 3. Temperaturwirkung von 2 mg/kg Sensibamin intravenös am gleichen Kaninchen ●—●—● bei erstmaliger, o—o—o bei nach 8 Tagen wiederholter Injektion.

Abb. 2 zeigt eine Gruppe von vier Tieren, von denen nur eines die nach 2 mg/kg Sensibamin auftretende Hyperthermie überstand. Die Temperaturkurve verläuft bei diesem Tier zweiphasisch; der Steigerung auf 42° folgt eine tiefe, stundenlange Senkung unter den Ausgangswert. Solchen Temperaturabfall konnten wir nach starken Temperatursteigerungen öfters beobachten.

Die großen individuellen Schwankungen der Temperaturreaktion auf Sensibamin machen einen quantitativen Vergleich mit Ergotamin auf diese Weise unmöglich, und wir prüften daher weiter, ob am gleichen Tier — so wie Rothlin[6] hervorhebt — vergleichbare Wirkungen zu erzielen seien. Hierbei zeigte sich aber, daß Tiere, welche einmal Sensibamin bekommen hatten, auf die gleiche Dosis selbst 8 Tage später völlig verschieden reagierten. Die hohen Temperatursteigerungen, welche bei erstmaliger Injektion meist auftraten, fehlten in der Regel bei der zweiten innerhalb 1 Woche wiederholten Sensibamingabe.

In Abb. 3 sind die Temperaturkurven eines Kaninchens wiedergegeben, das am 15. und 22. III. je 2 mg/kg Sensibamin intravenös er-

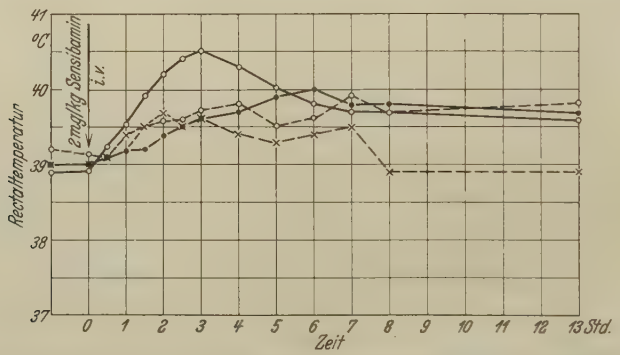


Abb. 4. Temperaturwirkung von 2 mg/kg Sensibamin intravenös an vier Kaninchen 6 Tage nach einer Injektion von 2 mg/kg Ergotamin.

halten hatte. Im Gegensatz zur starken Temperatursteigerung nach der ersten Injektion bewirkte die zweite nur eine leichte Hyperthermie.

Ebenso zeigten auch vier Kaninchen (s. Abb. 4), welche 2 mg/kg Ergotamin intravenös bekommen hatten, 6 Tage später nach 2 mg/kg Sensibamin nur geringe Temperatursteigerungen; die Sensibaminwirkung war offenbar durch die Ergotaminvorbehandlung, so wie wir es auch bei Sensibaminvorbehandlung sahen, stark abgeschwächt, da sonst bei erstmaliger Injektion so hoher Dosen von Sensibamin stets sehr starke, meist tödlich verlaufende Hyperthermie auftrat (vgl. Abb. 2).

Quantitative Vergleichsversuche bedürfen demnach auch am gleichen Tier ausgedehnter Untersuchungsreihen, da zunächst zu ermitteln wäre, wie lange die eben beschriebene Nachwirkung der ersten Injektion anhält. Wir können vorerst hier nur angeben, daß Sensibamin in seiner Temperaturwirkung dem von Rothlin[6] geprüften Ergotoxin nahe steht; es löst gleichfalls hochgradige, von Erregungszuständen begleitete Hyperthemie aus und ist in dieser Hinsicht zweifellos wirksamer als Ergotamin. Die größere Toxizität am Kaninchen ergibt sich auch daraus, daß wir mit

Sensibamin schon bei 1,5 mg/kg Tiere verloren (vgl. Abb. 1), während Ergotamin auch in Dosen von 2 mg/kg nie bedrohliche Erscheinungen, auch nie so starke Aufregungszustände auslöste.

5. Umkehr der Adrenalinblutdruckwirkung.

Zur Prüfung der vasomotorischen Umkehrreaktion, welche von Dale[7] für Ergotoxin, von E. P. Pick für Ergotamin erstmalig nachgewiesen wurde, benutzten wir dekapitierte Katzen. Nach Abschnüren des Halses mit einem Ecraseur wurde der Kopf bei künstlicher Atmung in Äthernarkose ohne Blutverlust abgetrennt und das Rückenmark ausgebohrt.

Sensibamin bewirkte bei intravenöser Injektion von 0,05 bis 0,5 mg/kg meistens langanhaltende Blutdrucksteigerungen und führte stets zu einer Änderung der Adrenalinreaktion: die Wirkung vorher stark blutdrucksteigernder Adrenalingaben war abgeschwächt, aufgehoben oder in eine Senkung umgekehrt.

Bei dem in Abb. 5a wiedergegebenen Versuchsbeispiel hatten 0,43 mg/kg Sensibamin den Blutdruck von 128 auf 228 mm Hg erhöht. Der Vergleich der Adrenalinwirkung (0,1 mg) vor und nach Sensibamin zeigt die für Mutterkornalkaloide kennzeichnende Umkehrreaktion.

Um die Dauer der Sensibaminwirkung zu verfolgen,

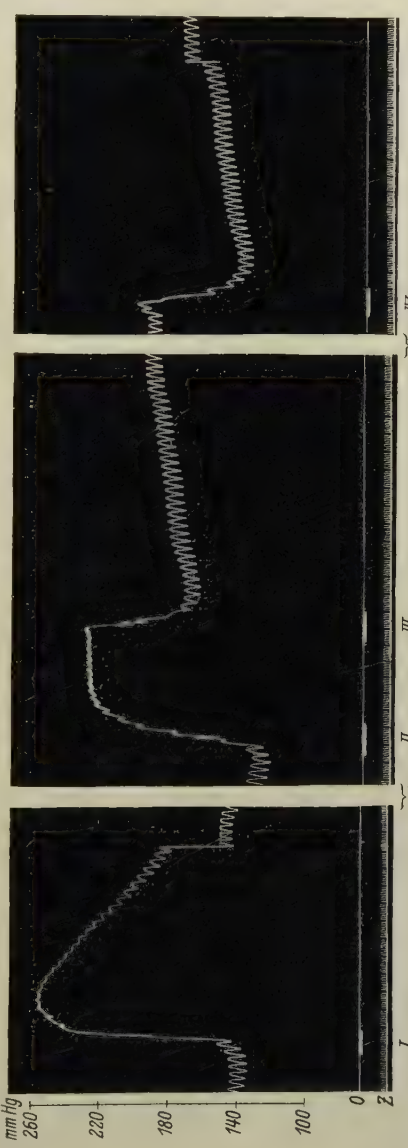


Abb. 5a. Umkehr der Adrenalin-Blutdruckwirkung durch Sensibamin. Katze, 2,3 kg dekapitiert, Rückenmark ausgebohrt. Registrierungen: Blutdruck Art. femoralis Hg-Manometer, O = Blutdruckabszisse, Z = Zeit in Sekunden. Bei I 0,1 mg Adrenalin i. v.; bei II 1 mg Sensibamin i. v.; bei III und IV 0,1 mg Adrenalin i. v.

[7] Dale, H. H.: J. of Physiol. **34**, 163 (1906).

haben wir die Adrenalininjektionen in größeren Zeitabständen wiederholt und hierbei festgestellt, daß 30 Minuten nach der Sensibamininjektion der blutdrucksenkende Adrenalineffekt erloschen, der blutdrucksteigernde noch vollkommen unterdrückt war (s. Abb. 5b, I). Die normale Blutdruckwirkung des Adrenalins kommt erst im weiteren Verlauf allmählich zunehmend wieder zum Vorschein, hat aber auch nach $1^1/_2$ Stunden noch nicht ihre ursprüngliche Stärke erreicht (s. Abb. 5b, IV und 5a, I). Die lange dauernde Sensibaminwirkung erschwert einen quantitativen Vergleich mit

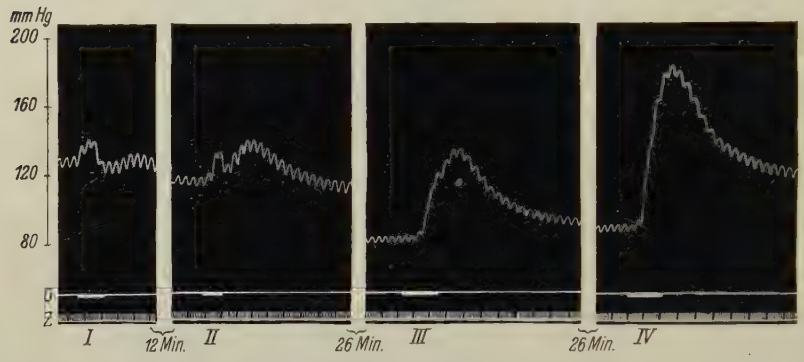


Abb. 5b. Fortsetzung von Abb. 5a. Bei I, II. III und IV je 0,1 mg Adrenalin i. v. 30 — 43 — 70 und 97 Minuten nach der Sensibamin-Injektion.

Ergotamin am gleichen Tier, doch ließen die Reaktionen in sieben verschiedenen Versuchen keinen Wirksamkeitsunterschied erkennen. In ähnlicher Weise wie an Katzen ergab auch ein Versuch am Hund Umkehr der Adrenalinwirkung durch Sensibamin.

6. Prüfung der Uteruswirkung.

a) Umkehr der Adrenalinwirkung am Kaninchenuterus.

Die von Dale[7] gefundene Umkehr der Adrenalinwirkung am Kaninchenuterus durch Behandlung mit Mutterkornalkaloiden wurde von Broom und Clark[8] zu einer quantitativen Prüfungsmethode ausgearbeitet. Schegg[9] und Rothlin[10] haben dieses Verfahren einer eingehenden Kritik unterzogen und es zuverlässig befunden, falls das zu prüfende Präparat auch die für Secalealkaloide spezifische Adrenalinumkehr am Blutdruck der Katze zeigt. Wir hielten uns bei dem Vergleich von Sensibamin und Ergotamin an die Angaben von Broom und Clark[8] und benutzten Streifenpräparate des graviden Kaninchenuterus, der nach

[8] Broom u. Clark: J. of Pharm. and exp. Therap. **22**, 59 (1923). — [9] Schegg, K. E.: Z. f. d. ges. exper. Med. **45**, 368 (1925). — [10] Rothlin, E.: Wien. med. Wschr. **1925**.

diesen Autoren die Umkehrreaktion besonders deutlich zeigt. Verglichen wurden die Wirkungen an Streifen aus dem gleichen Uterushorn in der Nährlösung von Broom und Clark.

Das Ergebnis dieser Versuche wird durch die Abb. 6a und 6b veranschaulicht. Die Reaktionen waren für beide Alkaloide an Streifen aus

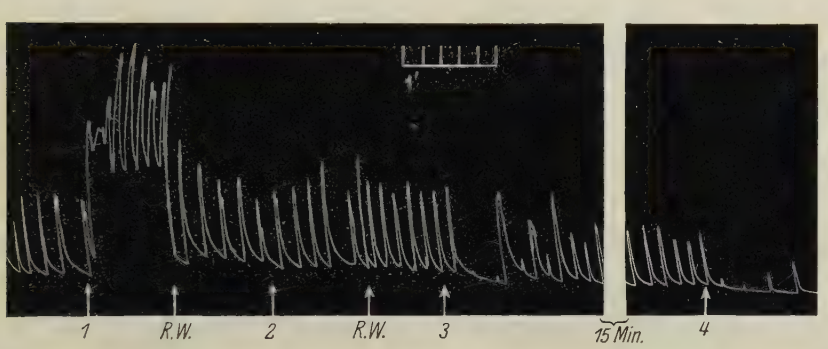


Abb. 6a. Umkehr der Adrenalinwirkung durch Sensibamin am isolierten graviden Kaninchenuterus. 1 = Adrenalin 1 : 1 Million; 2 = Sensibamin 1 : 2 Millionen; 3 und 4 = Adrenalin 1 : 1 Million; RW = Ringer-Wechsel.

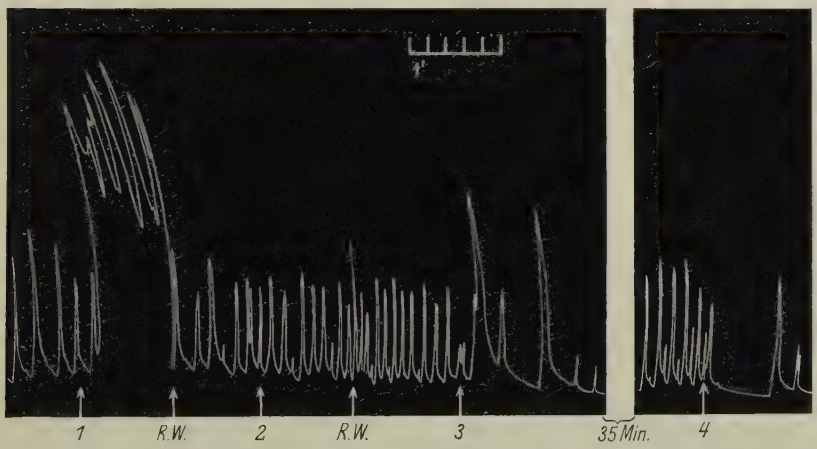


Abb. 6b. Umkehr der Adrenalinwirkung durch Ergotamin am isolierten graviden Kaninchenuterus. Streifenpräparat aus dem gleichen Uterushorn wie in Abb. 6a. 1 = Adrenalin 1 : 1 Million; 2 = Ergotamin 1 : 2 Millionen; 3 und 4 = Adrenalin 1 : 1 Million. RW = Ringer-Wechsel.

dem gleichen Uterushorn durchaus gleichwertig. Ergotamin sowohl wie Sensibamin bedingten in Konzentrationen von 1 : 2 bis 1 : 4 Millionen stets eine Abschwächung, Aufhebung oder Umkehr der vorher stark kontrahierenden Adrenalinwirkung.

b) Versuche am isolierten Meerschweinchenuterus.

Der in Ringerlösung suspendierte jungfräuliche Meerschweinchenuterus reagiert auf Sensibamin mit Tonuszunahme sowie mit Verstärkung und Beschleunigung der Kontraktionen. Da die Empfindlichkeit der einzelnen Uruspräparate bekanntlich weitgehend verschieden ist, haben wir zum Vergleich Sensibamin-Ergotamin stets die beiden Hörner des gleichen Uterus in genau gleicher Anordnung benutzt und dabei für beide

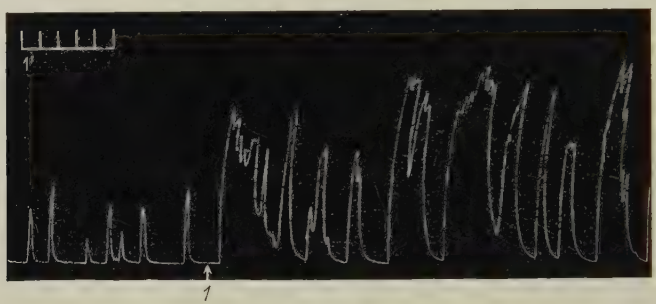


Abb. 7. Sensibaminwirkung am isolierten jungfräulichen Meerschweinchenuterus. 1 = Sensibamin 1 : 5 Millionen.

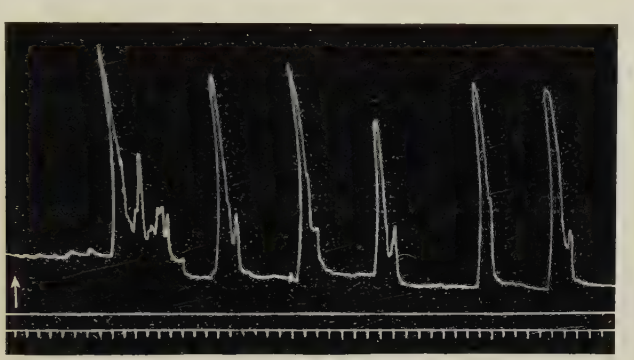
Alkaloide annähernd übereinstimmende Wirkungen gefunden. An gut ansprechenden Präparaten lösten Verdünnungen von 1 : 10 Millionen Sensibamin noch deutliche Wirkungen aus.

c) Versuche am puerperalen Meerschweinchenuterus in situ.

Die oben angeführten Beobachtungen am isolierten Uterus suchten wir durch einige Versuche am puerperalen Uterus in situ zu ergänzen, um die Uteruswirkung des Sensibamins unter möglichst physiologischen Bedingungen am intakten Tier zu prüfen. Schübel und Teschendorf[11] haben ein Verfahren zur Auswertung uteruswirksamer Substanzen am puerperalen Katzenuterus angegeben, das sich, wie Kreitmair[2] zeigte, auch am Meerschweinchen anwenden läßt. In unseren Versuchen führten wir den Meerschweinchen, die vor 1–2 Tagen geworfen hatten, in leichtem Urethanschlaf einen Verweilkatheter in den Uterus, füllten durch den gegen die Vagina flüssigkeitsdicht abschließenden Katheter den Uterus unter einem Druck von wenigen cm Wasser mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung und registrierten seine Volumenänderungen über ein Wassermanometer mit einem Pistonrekorder. Da häufig nach der Füllung rhythmische Kontraktionen auftraten, konnten wir für die Sensibamin-

[11] Schübel u. Teschendorf: Arch. f. exper. Pathol. **128**, 82 (1927).

Prüfung nur jene Versuche verwerten, in welchen sich der Uterus während einer mindestens viertelstündigen Vorperiode nicht spontan kontrahiert hatte. Unter solchen Bedingungen löst Sensibamin intramuskulär gegeben nach einigen Minuten starke, rhythmische Kontraktionen aus, ohne den Tonus des Uterus in den Wehenpausen zu steigern. Die Wirkung hält



1

Abb. 8. Sensibaminwirkung am puerperalen Meerschweinchenuterus in situ. Meerschweinchen 500 g, 2 Tage post partum, Urethanschlaf. Zeit in Minuten. 1 = 0,4 mg Sensibamin intramuskulär.

stundenlang an. In dem Versuch Abb. 8 hatten sich die Kontraktionen auch 2 Stunden nach der Injektion weder im Rhythmus noch in der Stärke geändert.

Zusammenfassung.

Die pharmakologische Prüfung des neuen Secalealkaloids Sensibamin hat ergeben, daß es alle spezifischen Wirkungen der bekannten Mutterkornalkaloide besitzt und sich auch quantitativ in Toxizität und Wirksamkeit nicht nennenswert von ihnen unterscheidet. In der Wirkung auf die Körpertemperatur von Kaninchen steht Sensibamin Ergotoxin näher als Ergotamin.

Auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse wäre zu erwarten, daß sich das Sensibamin therapeutisch ebenso brauchbar erweisen wird wie die bisher erprobten Alkaloide. Inwiefern die jüngst aus dem Mutterkorn isolierten neuen, niedermolekularen Substanzen, das Ergometrin von Dudley und Moir[12] und das Ergobasin von Stoll und Burckhardt[13], die geburtshilfliche Secaletherapie beeinflussen werden, ist derzeit nicht

[12] Dudley u. Moir: British med. J. 1935, S. 20; vgl. auch Lancet 1935, S. 687. — [13] Stoll u. Burckhardt: Bull. d. Sc. Pharm. No. 5, Mai 1935.

abzusehen. Nach den klinischen Erfahrungen von Moir[12] — pharmakologische Untersuchungen liegen noch nicht vor — zeichnet sich Ergometrin durch den schnellen Eintritt seiner Uteruswirkung bei oraler Verabreichung aus und ist hierin allen anderen Mutterkornalkaloiden, auch wenn sie intramuskulär gegeben werden, überlegen. Burn[14] weist aber mit Recht darauf hin, daß dieser auf Schnelligkeit des Wirkungsbeginns gegründeten Überlegenheit die Flüchtigkeit der Wirkung entgegensteht. Die therapeutisch so wichtige Dauerwirkung des Mutterkorns im Puerperium würde demnach nur durch die langanhaltend wirksamen, hochmolekularen Alkaloide Ergotoxin, Ergotamin, Ergoclavin und Sensibamin gewährleistet werden.

[14] Burn, J. H.: Pharm. J. **134**, 357 (1935).

Aus dem pathologischen Institut, Köln-Lindenburg. (Dir.: Prof. Dr. E. Leupold.)

Das Verhalten der Bluteiweißkörper bei parenteraler Zufuhr von Eiweiß- und Nichteiweißkolloiden.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **H. Heinlein.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. VII. 1935.)

A. Das Fibrinogen.

In einer früheren Arbeit, die sich mit der Frage der morphologischen und chemischen Blutveränderungen bei der Phosphorvergiftung beschäftigte, habe ich bereits die verschiedenen Ansichten über die Entstehung des Fibrinogens erörtert, so daß ich es mir hier ersparen kann, darauf näher einzugehen. Ich habe damals bereits die Meinung geäußert, daß es wohl weder allein das Knochenmark noch die Leber ist, die das Fibrinogen bilden, sondern daß das beiden gemeinsame Retikuloendothel als Produktionsstätte in Frage kommen könnte. In einer zweiten Arbeit bin ich dieser Frage näher nachgegangen und glaube darin nachgewiesen zu haben, daß dem Retikuloendothel zumindest eine gewichtige Rolle bei der Fibrinogenbildung zukommt.

Die Theorie, von der Bedeutung des Retikuloendothels für die Fibrinogenbildung ist ja keineswegs neu. Sie ist schon viel früher aufgestellt worden im Zusammenhang mit der Theorie der Blutgerinnung Man hat sich dabei aber in der Regel begnügt, eine Veränderung der Blutgerinnung festzustellen. Da aber die Blutgerinnung ein so komplexer Vorgang ist, so kann man aus einer Veränderung dieses Vorgangs nur hypothetische Schlüsse ziehen, wenn man nicht gleichzeitig quantitative Fibrinogenbestimmungen ausführt. Zu viel wesentlicheren Ergebnissen kamen Spadolini und seine Mitarbeiter. Bei Untersuchungen über die Blutplättchen stellte Spadolini die Theorie auf, daß die Blutplättchen nicht als lebende Elemente zu betrachten sind, sondern als das Produkt einer besonderen Funktion des retikuloendothelialen System, als eine Art holokriner Sekretion. Wenn er Trypanblau intravenös injizierte, so fand er eine Erhöhung der Blutplättchenzahl, eine Gerinnungssteigerung mit Erhöhung des Fibrinogengehalts, die roten Blutkörperchen sollten dabei unverändert bleiben. Spadolini zieht daraus den Schluß, daß Blutplättchen und Fibrinogen aus dem Kernzerfall im retikuloendothelialen System stammen, aus den freiwerdenden Nucleoproteiden. Die Blutplättchen seien das Produkt eines Zellzerstörungsvorganges, der durch alle Eingriffe gesteigert werde, die die endothelialen Organe zerstörten. Diese Nebeneinanderstellung von Blutplättchen und Fibrinogen kann nicht unwidersprochen bleiben. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit feststellen können, daß bei der Phosphorvergiftung, die zu starker Fibrinogenverminderung führt, die Blutplättchenzahl sich kaum verändert. Und aus den Kurven der zweiten Arbeit geht eindeutig hervor, daß gerade bei Speicherungen mit Stoffen, die das Retikuloendothel besonders stark schädigen (z. B. mit Elektrokupfer), die Thrombozytenzahlen nicht nur nicht ansteigen, sondern im Gegenteil stark abfallen. Das gilt für alle Speichersubstanzen nur in verschieden stark ausgeprägtem Maße, also

auch für das Trypanblau. Diese Tatsache steht im schärfsten Gegensatz zu der Theorie von Spadolini. Im übrigen kann auch davon keine Rede sein, daß die roten Blutkörperchen unverändert bleiben. Man sieht bei längerer Fortsetzung der Versuche große Schwankungen und meist eine allmähliche Abnahme von Erythrozyten und Hämoglobin. Das scheint mir dafür zu sprechen, daß es sich hierbei um eine direkte Einwirkung auf das Knochenmark handelt. Da in einer eben erschienenen Arbeit eines Mitarbeiters von Spadolini (4) Anspruch darauf erhoben wird, daß zur Klärung der Beziehungen von Fibrinogen und Retikuloendothel bereits im Jahre 1931 Fibrinogenbestimmungen von ihm ausgeführt wurden, so sei hier demgegenüber festgestellt, daß die Arbeit, die diese Experimente enthält, erst im November 1933 veröffentlicht wurde. Maßgebend ist aber allein das Datum der Publikation. In dieser Zeit waren aber längst andere Arbeiten erschienen mit gleichen Ergebnissen. Ich möchte hier vor allem die Untersuchungen von Leczler und Paulizky anführen, auf die ich jetzt erst bei Durchsicht der Literatur gestoßen bin. Bei Speicherungen mit Lithionkarmin fanden sie bei geringen Karmingaben eine Zunahme, bei großen eine Abnahme des Fibrinogens. Sie zogen aus diesen Untersuchungen den gleichen Schluß wie ich, daß es das Leber, Milz und Knochenmark gemeinsame Retikuloendothel sei, das als Produktionsstätte des Fibrinogens in Frage komme.

Allen diesen Untersuchungen über das Fibrinogen ist das eine gemeinsam, daß man durch Speicherung irgendwelcher Substanzen die Funktion des Retikuloendothels zu beeinflussen sucht. Wir haben ja leider keine Möglichkeit, das Retikuloendothel völlig auszuschalten, auch nicht durch die sogenannte „Blockade", wie wir heute wissen, aber man kann wohl mit ziemlicher Sicherheit behaupten, daß es gelingt, durch Speicherung quantitative Änderungen in der Tätigkeit des Retikuloendothels herbeizuführen, die man messend verfolgen kann. Ich habe mich infolgedessen auch hier wieder, wie schon früher, der Speicherung bedient, nur daß ich nicht nur anorganische Kolloide und kolloide Farbstoffe verwendete, sondern auch artfremde Eiweißkörper, da es mir darauf ankam, festzustellen, wie sich so verschiedenartige Kolloide in ihrer Einwirkung auf die Bluteiweißkörper verhalten. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß ich auch bei stärkster Speicherung kein völliges Verschwinden des Fibrinogens feststellen konnte, was eben auch die Unmöglichkeit der völligen Lahmlegung beweist. Ich stehe hier im Gegensatz zu anderen Untersuchern.

So berichtetete Jancso, daß bei sehr starker Tuschespeicherung das Blut seiner Versuchstiere nicht mehr geronnen sei. Er zog daraus den Schluß, daß enge Beziehungen zwischen Speicherung und Blutgerinnung bestünden, insofern, als das Fibrinogen, das das Beförderungsmittel für die Speicherstoffe darstelle, bei sehr starker Speicherung aus dem Blut weggenommen werde und infolgedessen die Blutgerinnung nicht eintreten könne.

Jancso ist zu dieser Meinung aus der Beobachtung der Blutgerinnung gekommen, eine Bestimmung des Fibrinogens hat er nicht vorgenommen. Die Blutgerinnung ist aber, wie schon oben gesagt, ein so überaus komplizierter und komplexer Vorgang, daß es unmöglich ist, aus der Beobachtung der Blutgerinnung auf das Vorhandensein oder Fehlen des Fibrinogens Schlüsse zu ziehen. Man muß sich dann schon bemühen, die einzelnen Faktoren genau zu untersuchen, wenn man nicht groben Täuschungen

unterliegen will. Mir sind selbst mehrfach solche Irrtümer vorgekommen. Bei sehr starker Speicherung, gleichgültig, ob mit Thorotrast, Kupfer oder Tusche, gelang es mir manchmal nicht, durch Recalcifikation das Plasma zum Gerinnen zu bringen. Ich nahm infolgedessen an, daß ein Mangel an Fibrinogen daran schuld sei. Das stellte sich jedoch als ein Irrtum heraus, denn wenn man das Plasma lange Zeit stehen ließ, so trat immer die Gerinnung ein, manchmal erst nach vielen Stunden. Es konnte also keinesfalls ein Fibrinogenmangel vorgelegen haben. Es ließ sich weiter zeigen, daß man diese Gerinnungsverzögerung durch Zusatz einiger Tropfen eines Blutplättchenextraktes bedeutend beschleunigen kann. Bei einer Zählung der Thrombozyten läßt sich leicht feststellen, daß diese in der Regel stark vermindert sind. Ich kann mich infolgedessen nicht der Ansicht derjenigen anschließen, die behaupten, daß es gelinge, durch starke Speicherung das Fibrinogen völlig zum Verschwinden zu bringen. Ich habe einen solchen völligen Fibrinogenmangel niemals, auch nicht bei aufeinanderfolgender Speicherung mehrerer Stoffe feststellen können. An der Ansicht von Jancso über die Bindung von Speicherstoffen an das Fibrinogen ist zweifellos etwas Richtiges. Denn wir wissen durch die Untersuchungen von Bennhold, daß kolloidale Stoffe im Blute mit den Bluteiweißkörpern wandern, teils mit den Globulinen, teils mit den Albuminen, aber deswegen verschwinden sie keineswegs völlig aus der Blutbahn.

Wenn es nun auch zweifellos unmöglich ist, das Fibrinogen völlig zum Verschwinden zu bringen, so kann man seine Bildung doch sowohl im positiven als im negativen Sinne beeinflussen, und zwar ist eine solche Beeinflussung durch alle Stoffe möglich, die vom Retikuloendothel gespeichert werden, und nur die Menge des Speicherstoffes entscheidet darüber, ob das Fibrinogen vermehrt oder vermindert wird. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß das von Jancso in die Prüfung des Retikuloendothels eingeführte elektrokolloidale Kupfer eine grundsätzlich andere Wirkung ausübt als andere Stoffe. Nach Jancso sollte das elektrokolloidale Kupfer selektiv nur Retikuloendothel schädigen, es vergiften, so daß es abgestoßen wird. Schon Letterer hat in einer Untersuchung darauf hingewiesen, daß von einer gleichmäßigen Schädigung des ganzen Retikuloendothels nicht die Rede sein kann, was ich nur bestätigen kann. Auch die Selektivität ist nur „cum grano salis“ zu nehmen. Denn schon sehr frühzeitig ist neben einer Schädigung des Retikuloendothels auch eine solche der Leberzellen wahrzunehmen. Aber immerhin scheint das Elektrokupfer das Retikuloendothel stärker zu schädigen als wie dies andere Speichersubstanzen tun. Im übrigen läßt sich auch mit elektrokolloidalem Kupfer zeigen, daß hier dieselbe Regel gilt, wie für andere Speicherstoffe, daß durch starke Speicherung eine Verringerung des Blutfibrinogens hervorgerufen wird, durch schwache dagegen eine Vermehrung.

Man konnte nun die Frage aufwerfen, ob denn diese Versuche überhaupt beweisend seien für die Beteiligung des Retikuloendothels an der

Fibrinogenbildung. Ich glaube, diese Frage bejahen zu dürfen. Denn wenn man dagegen einwendet, daß bei der parenteralen Einverleibung solcher Substanzen noch alle möglichen anderen Geschehnisse eintreten können, so ist ohne weiteres zuzugeben, daß dies der Fall sein kann. Es wäre aber immerhin sehr merkwürdig, wenn bei der parenteralen Einverleibung der verschiedensten Substanzen, die alle nur die eine gemeinsame Eigenschaft haben, daß sie im Retikuloendothel gespeichert werden, sich Änderungen im Fibrinogenstoffwechsel ergeben sollten, ohne daß das Retikuloendothel dabei beteiligt wäre. Gewiß gibt es keinen anderen Beweis dafür, als daß Speicherstoffe eine Vermehrung oder Verminderung des Fibrinogens hervorrufen können. Aber dieser Beweis scheint mir mindestens ebenso scharf zu sein wie andere Beweise für die Existenz des Retikuloendothels als eines besonderen Systems. Denn wenn wir fragen, worauf sich diese Annahme gründet, so finden wir nichts anderes als die Tatsache, daß in diesen Zellen bestimmte Stoffe gespeichert werden. Wir wissen aber heute, daß diese Speicherfunktion keineswegs nur auf die Zellen beschränkt ist, die man unter den Namen Retikuloendothel zusammenfaßt, sondern daß bei reichlicherem Angebot von Speicherstoffen auch andere Zellen des Mesenchyms dazu fähig sind, weshalb Siegmund vom „aktiven Mesenchym" spricht.

Weiter ist es uns durchaus geläufig geworden, dem Retikuloendothel eine wichtige Rolle im Stoffwechsel zuzuschreiben, im Fettstoffwechsel, im Eiweißstoffwechsel, besonders aber in der Bildung des Gallenfarbstoffs. Auch für die Bildung von Antikörpern machen wir das Retikuloendothel in erster Linie verantwortlich. Die Beweise für eine solche vielseitige Tätigkeit sind aber keineswegs sicherer als wie die für die Fibrinogenbildung erbrachten. Entweder also hängt unsere ganze Vorstellung vom Wesen und der Bedeutung des Retikuloendothels in der Luft, oder aber man muß zugeben, daß der Fibrinogenstoffwechsel als ein Teil des Eiweißstoffwechsels, so viel Recht darauf hat zur Funktion des Retikuloendothels gerechnet zu werden, wie irgendeine andere der oben genannten Stoffwechselfunktionen. Man muß sich freilich dazu erst einmal frei machen von den engen Grenzen, wie sie Aschoff für das Retikuloendothel gezogen hat. Denn gerade, wenn man davon ausgeht, daß Aschoff diesen Begriff geprägt hat für ein System von Zellen, die sich durch ihre Speicherfunktion auszeichnen, woraus dann weiter auf ihre Teilnahme am Stoffwechsel geschlossen wurde, dann muß man sagen, daß man gerade deswegen diesen Begriff nicht so eng fassen darf. Es kann ja heute keinem Zweifel unterliegen, daß die Speicherfunktion nicht auf ein so eng begrenztes Zellsystem beschränkt ist, wie dies das Retikuloendothel im engeren Sinne von Aschoff ist, sondern daß je nach der Größe der zu bewältigenden Aufgabe sich auch andere Mesenchymzellen daran beteiligen. Aschoff nannte dies das Retikuloendothel im weiteren Sinne. Man darf aber wohl annehmen, daß selbst diese Erweiterung noch nicht genügt, daß darüber hinaus auch „die ganz indifferenten Keimlager" (Siegmund), sich beteiligen. Für diese Gesamtheit aller Mesenchymzellen,

die eine gleiche Funktion ausüben können, hat Siegmund den Begriff des „aktiven Mesenchyms" geprägt. Diesem aktiven Mesenchym kommen wohl alle Fähigkeiten zu, die wir dem Retikuloendothel zuschreiben und es ist zweifellos nur die Größe der zu bewältigenden Aufgabe maßgebend dafür, in welchem Umfang es dazu herangezogen wird. Für die Bewältigung des normalen Stoffwechsels wird wohl schon das Retikuloendothel im engeren Sinne genügen, während bei Erweiterung der Aufgabe auch der Kreis der dazu herangezogenen Zellen vergrößert wird. Gerade deshalb, weil dieses funktionelle System so ausgedehnt ist, ist es ja auch sehr schwer, es in seiner Tätigkeit völlig zu lähmen.

Wenn wir nun danach fragen, welche Stoffe es sind, die die Fibrinogenbildung beeinflussen, so geht aus dem früher Gesagten schon hervor, daß es alle Stoffe sein müssen, die im Retikuloendothel gespeichert werden. Und so sehen wir denn auch, daß es die verschiedenartigsten Stoffe sein können: Farbstoffe, Metalle, Metalloide, Eiweißkörper, Stoffe, wie sie in der sogenannten Reizkörpertherapie Verwendung finden. So verschiedenartig diese Stoffe in ihrer chemischen Konstitution auch sind, so haben sie doch alle eine Eigenschaft gemeinsam, nämlich die, daß sie alle Kolloide sein müssen mit negativer Aufladung. Denn nur dann werden sie gespeichert. Es ist nun im Grunde genommen leichter verständlich, daß es bei sehr starker Speicherung zu einem Rückgang der Fibrinogenbildung kommt, als daß eine leichte Speicherung von einer Fibrinogenzunahme gefolgt ist. Bei einer Speicherung von Eiweißkolloiden könnte man ja annehmen, daß Fibrinogen durch Verdauung aus diesem Eiweiß entsteht. Aber wenn man dann die Menge des entstehenden Fibrinogens mit der zugeführten Eiweißmenge vergleicht, so ergibt sich ohne weiteres, daß das Fibrinogen nicht allein daraus entstanden sein kann. Noch viel schwieriger gestaltet sich aber die Frage, wenn man die Nichteiweißkolloide in Betracht zieht. Es mag wohl sein, daß der erste Fibrinogenanstieg erfolgt durch eine Ausschüttung von präformiertem Fibrinogen, aber die Hauptmenge dürfte wohl in anderer Weise entstehen. Die Erklärung ergibt sich wohl einfach daraus, daß die speichernden Zellen abgelöst werden und daß sie oder ihre Bruchstücke von den Zellen des aktiven Mesenchyms aufgenommen und verarbeitet werden und daß daraus Fibrinogen gebildet wird. Sicher sind es aber nicht nur allein die zugrundegehenden Speicherzellen, aus denen Fibrinogen gebildet wird, sondern es sind wohl zweifellos überhaupt alle untergehenden Zellen. Wir wissen ja, daß alle Stoffe, die in der Reizkörpertherapie verwendet werden, einen mehr oder weniger starken Zerfall von körpereigenem Eiweiß bewirken. Es erscheint mir aber nicht angängig anzunehmen, daß nun das Fibrinogen humoral aus dem Eiweiß der zerfallenden Zellen entsteht, wie dies manche Autoren tun. Denn schließlich ist das Zelleiweiß so vielgestaltig, daß die Entstehung bestimmter Eiweißkörper schwierig zu erklären wäre, wenn man nicht die Zwischenschaltung eines Zellsystems annimmt, das diese Eiweißkörper aus dem Zelleiweiß bildet.

Bei der Annahme einer Entstehung des Fibrinogens aus dem Eiweiß der zugrundegehenden Zellen ist es leicht verständlich, daß die Fibrinogenbildung um so rascher und stärker einsetzt, je größer die Zellmauserung ist. Und so sehen wir auch, daß bei manchen Speichersubstanzen die Fibrinogenbildung geradezu schlagartig einsetzt. Besonders auffallend ist dies beim elektrokolloidalem Kupfer. Es ist kein Zweifel, daß gerade diese Substanz in besonders hohem Maße zerstörend auf das Retikuloendothel, aber auch auf die roten Blutkörperchen wirkt. Infolgedessen sieht man, daß gerade hier die Fibrinogenvermehrung bereits nach einigen Stunden einsetzt und daß sie nach 24 und mehr Stunden Werte erreicht, die durch Eiweißinjektionen nicht erzielt werden können. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse auch beim Wismut-Diasporal. Man darf wohl annehmen, daß diese relativ grob dispersen Kolloide sehr rasch gespeichert werden und daß nun die reine Metallwirkung sich geltend macht, die vor allem die hämopoetischen Organe betrifft und eine erhebliche Blutmauserung bedingt. Aber auch andere Metallkolloide wie Thorotrast bewirken einen ziemlich raschen Anstieg des Blutfibrinogens, wenn es auch niemals eine solche Höhe erreicht wie bei den erst genannten. Das hängt wohl mit der geringen Reaktionsfähigkeit dieses Stoffes zusammen.

Ganz ähnlich wie bei den Metallkolloiden liegen auch die Verhältnisse bei den Metallkolloiden, die ich verwendete, wie Siliquid oder Schwefel. Immer findet man den sehr raschen Anstieg des Fibrinogens, dessen Höhe dann abhängig ist von der Menge des einverleibten Stoffes. Daß dieser Anstieg im Zusammenhang steht mit der Blutmauserung, das geht auch daraus hervor, daß man bei sehr hohen Dosen auch ein mehr oder weniger starkes Absinken der Erythrozyten beobachten kann. Etwas anders wirken Farbstoffkolloide wie Trypanblau. Zwar kann man auch hier eine Fibrinogenvermehrung beobachten, aber sie erfolgt viel langsamer und erreicht nicht diese Höhe wie bei den genannten Stoffen. Es ist hier ganz ähnlich wie bei Eiweißkörpern, wie Caseosan oder Pferdeserum. Hier dauert es in der Regel mehrere Tage, bis man eine Fibrinogenvermehrung feststellen kann. Manchmal ist das schon nach 3 Tagen möglich, manchmal aber auch erst nach 7 und mehr Tagen. Zur Erläuterung aller Einzelheiten sei auf die später folgenden Kurven und Tabellen verwiesen!

B. Globulin und Albumin.

Es ist aber nun keineswegs nur etwa das Fibrinogen, das bei Einverleibung irgendwelcher Speicherungssubstanzen verändert wird, sondern es trifft dies auch für die anderen Eiweißkörper, für Globulin und Albumin zu. Aus den Untersuchungen von Berger und seinen Mitarbeitern kennen wir deren Verhalten bei parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern.

Berger, der als Injektionsmittel Pferdeserum bzw. Menschenserum verwendete, kam dabei zu dem Ergebnis, daß nach parenteraler Eiweißzufuhr es zu einer Vermehrung des Gesamteiweißes kommt, einer Hyperproteinämie, die mit großer

Wahrscheinlichkeit eine echte Vermehrung durch gesteigerte Abgabe von Zellproteinen ins Blut darstellt. Er unterscheidet dabei eine Vermehrung des Globulins als Hyperglobulinämie von einer Vermehrung des Albumins, der Hyperalbuminämie. Für jede dieser Substanzen stellte er drei Perioden fest, eine Periode der Latenz, der initialen Verminderung und der Vermehrung. Die Kurven sollten dabei zeitlich verschieden sein. Der Globulinvermehrung entspricht eine korrespondierende Albuminverminderung, während lange Zeit, nachdem die Globulinkurve wieder zur Norm zurückgekehrt war, nun ein sehr starker Albuminanstieg erfolgte, der weit über den Anfangswert hinausging.

Diese Beobachtungen von Berger konnte ich nicht in allen Teilen bestätigen. Es sei zunächst vorrausgeschickt, daß ich nicht die refraktometrische Methode von Berger benutzt habe, gegen die doch wohl manche Einwände gemacht worden sind, sondern alle Werte durch Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ermittelt habe, und zwar wurde nebeneinander bestimmt Gesamt-N, Rest-N, Albumin-N nach Ausfällung des Globulins mit Natriumsulfat. Das Globulin wurde berechnet als Differenz von Gesamt-N und Albumin — Rest N. Gleichzeitig wurden Erythrozyten und Leukozyten gezählt. Als Injektionmittel wurden dieselben Stoffe verwendet, die schon beim Fibrinogen aufgezählt. Wenn ich zunächst in eine Betrachtung der Ergebnisse bei Injektion von Eiweißsubstanzen eintrete, so ließ sich hier in den meisten Fällen in den ersten Tagen eine Verminderung des Globulins beobachten. Diese Abnahme dauerte verschieden lang, war aber in der Regel mit 7—10 Tagen abgeschlossen. Auch die Größe der Verringerung schwankte von Werten, die fast noch in die Fehlergrenze fielen, bis zu Mengen, die schon recht beträchtlich waren. Auf diese anfängliche Verminderung folgte nun ein sehr erheblicher Anstieg, der weit über den Anfangswert hinausging. Die Zunahme betrug in der Regel 1—2%, gelegentlich wurde auch eine Verdoppelung des Anfangswertes erreicht, doch war dies ziemlich selten. Der Anstieg erfolgte in einer sehr steilen Kurve und hielt sich nun mit geringen Schwankungen sehr lange Zeit auf dieser Höhe. Erfolgten nun neuerdings Injektionen, so konnte man gelegentlich wieder ein geringes Absinken beobachten, doch war dies nicht die Regel, sondern fand sich gewöhnlich nur dann, wenn die Injektionen sehr rasch hintereinander ausgeführt wurden. Berger gibt an, daß die Rückkehr zur Norm in 20—30—40 Tagen erfolgt. Ich möchte demgegenüber betonen, daß in meinen Versuchen nach 20 Tagen niemals der Ausgangspunkt erreicht war, ja in manchen Fällen war auch nach 50 Tagen, bei den mit Shigakulturen behandelten Tieren sogar nach 3 Monaten der Globulinwert unverändert hoch.

Was nun das Albumin anbelangt, so ist ja schon oft festgestellt worden, daß einer Globulinvermehrung eine Albuminverminderung entspricht und umgekehrt. Ja man hat sogar aus dieser Korrespondenz den Schluß gezogen, daß beide Eiweißkörper ineinander übergeführt werden könnten. Daß dieser Schluß unrichtig ist, darauf hat schon Berger hingewiesen. Denn die Globulinvermehrung ist wesentlich größer als der Albumin-

verminderung entspricht. Ich möchte aber noch dazu sagen, daß das Verhalten des Albumins nicht ganz so eindeutig ist wie das des Globulins. Zwar läßt sich tatsächlich in der Regel bei der initialen Globulinverminderung eine entsprechende Albuminvermehrung nachweisen, aber wenn dann das Globulin ansteigt, so braucht nun keineswegs das Albumin wesentlich abzusinken. Man sieht im Gegenteil sogar gar nicht selten das Albumin gleichzeitig mit ansteigen und dann mit mehr oder weniger großen Schwankungen sich auf dieser Höhe halten. Aus diesem Verhalten scheint mir erst recht hervorzugehen, daß von einer gegenseitigen Überführung dieser Bluteiweißkörper keine Rede sein kann. Wenn Berger behauptet, daß auf ein Stadium der Hyperglobulinämie ein solches der Hyperalbuminämie folge, so kann ich dies nicht bestätigen. Es mag dies allerdings vielleicht daran liegen, daß bei meinen Tieren trotz monatelanger Beobachtung der Globulinwert nicht zur Norm zurückkehrte. Ich kann infolgedessen nicht ausschließen, ob ein solcher Anstieg bei noch längerer Beobachtungsdauer nicht doch noch erfolgt wäre.

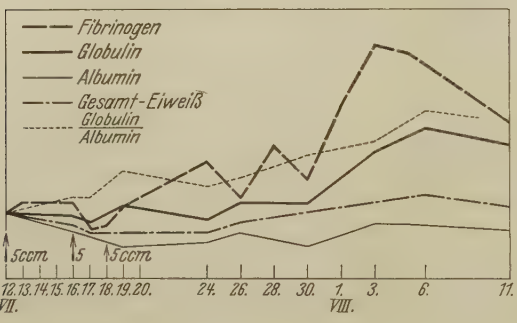


Abb. 1.

Beim Gesamteiweiß konnte man ein ganz ähnliches Verhalten wie beim Globulin feststellen: zunächst ein Absinken unter die Norm, dann ein allmähliches Ansteigen parallel der Globulinkurve. Die Zunahme betrug im Durchschnitt etwa 1%, doch kamen auch Vermehrungen von mehr als 2% gelegentlich vor. Daß diese Gesamteiweißvermehrung nicht etwa nur scheinbar war, bedingt durch Wasserabgabe aus dem strömenden Blut, das beweist ein Blick auf die Zahl der roten Blutkörperchen. Bei vorhandener Bluteindickung müßten diese Werte ja auch entsprechend in die Höhe gehen, die Kurve also der Eiweißkurve parallel verlaufen. Tatsächlich ist dies aber nicht der Fall, sondern man sieht, daß sehr häufig gerade das Gegenteil eintritt, ein Absinken der Erythrozytenwerte.

Was schließlich noch den Rest-N anbelangt, so findet man hier nach Eiweißinjektionen in den meisten Fällen eine mehr oder weniger bedeutende Vermehrung als Zeichen des Zellzerfalls, aber dazwischen wieder große Schwankungen, so daß man sich mit der Feststellung des Zellzerfalls begnügen muß. Einen Überblick über die ganzen Verhältnisse gibt Abb. 1.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß nach Injektion von kolloidalem Eiweiß ein Anstieg der Bluteiweißkörper erfolgt, wobei sich die einzelnen Fraktionen etwas verschieden verhalten. Am raschesten erfolgt die Vermehrung des Fibrinogens, die häufig schon nach einem Tag, in der

Regel aber nach 3 und mehr Tagen einsetzt und sich nun recht lange, zum mindesten einige Wochen auf dieser Höhe hält. Im allgemeinen kann man sagen, daß nach etwa 3—4 Wochen die Norm wieder erreicht ist. Der Globulinvermehrung geht dagegen eine Periode der Verminderung voraus, die rund eine Woche dauert, worauf ein steiler Anstieg erfolgt von unter Umständen monatelanger Dauer. Weniger eindeutig ist das Verhalten des Albumins, das wesentlich geringere Schwankungen aufweist.

Wesentlich mehr als das Verhalten nach Eiweißinjektion, das ja aus den Untersuchungen von Berger schon bekannt war und im wesentlichen hier bestätigt wurde, interessierten nun die Verhältnisse bei Injektion von Nichteiweißkolloiden, bei Injektion derselben Substanzen, die schon beim Fibrinogen aufgeführt wurden. Um es gleich vorwegzunehmen, man findet hier im wesentlichen ein ganz analoges Verhalten. Betrachtet man nun wieder das Ergebnis bei den einzelnen Kolloiden, so lassen sich hier deutlich quantitative Unterschiede, sowohl hinsichtlich der Zeit als auch der Stärke der Verschiebung erkennen. Am geringsten ist die Wirkung des Trypanblau. Ganz entsprechend wie schon beim Fibrinogen gesagt wurde, daß der Anstieg sehr langsam erfolgt und keine sehr bedeutende Höhe erreicht, so ist es auch beim Globulin. Im übrigen finden wir aber auch hier eine anfängliche Verminderung, dann eine Rückkehr zur Norm und nun eine recht lange Latenzzeit, die sich über viele Wochen erstreckt, bis nun endlich der Anstieg erfolgt. Aber bereits etwa 5 Wochen später sehen wir wieder einen deutlichen Abfall. Die Höhe der Vermehrung beträgt rund 1%. Beim Albumin sehen wir im Anfang einen Anstieg, der größer ist als der Abfall des Globulins, so daß dies sich in einer Zunahme des Gesamtproteins ausdrückt. Bei steigendem Globulinwert nimmt dann die Albuminmenge wieder ab. Wesentlich rascher setzt die Globulinvermehrung bei Thorotrast ein. Zunächst findet man wieder ein mehrtägiges Absinken, dann die Rückkehr zur Norm und einige Tage später dann den Anstieg mit einer Zunahme von nahezu 2%. Auch hier weist das Albumin wieder eine anfängliche Steigerung auf, so daß trotz der Globulinverminderung der Gesamteiweißgehalt erhöht ist. Bei der späteren starken Globulinvermehrung fällt dann der Albuminwert wieder entsprechend ab.

Noch stärker sind die Veränderungen nach Injektionen von Siliquid. Auch hier wieder zunächst eine allerdings nur 1—2 Tage dauernde Globulinsenkung und nun rapider Anstieg innerhalb weniger Tage, der noch nach 6 Wochen dieselbe Höhe hat. Die Zunahme beträgt rund 1%. Das Albumin schwankt dabei nur wenig, so daß die Vermehrung des Gesamteiweißes um 1% allein dem Globulin zuzuschreiben ist.

Eine ähnlich starke Wirkung haben die Kupferpräparate, seien es nun elektrokolloidales Kupfer (Heyden) oder Kupfer Diasporal. Ich kann es mir daher, um Wiederholungen zu vermeiden, ersparen, hier näher darauf einzugehen und verweise statt dessen auf die entsprechende Tabelle.

Am allerinteressantesten aber ist die Wirkung des Wismut Diasporals. Bereits 12 Stunden nach Injektion von 2 ccm dieses Präparates beginnt der Globulinanstieg und ist nach 24 Stunden schon recht beträchtlich. Die anfängliche Verminderung ist infolgedessen hier nicht zu beobachten. Nach ungefähr 10 Tagen ist der Höhepunkt erreicht, auf dem sich die Globulinwerte nun viele Wochen halten. Auch das Albumin zeigt wenigstens in der ersten Zeit eine Vermehrung und wenn es dann auch später wieder etwas absinkt, so fällt es doch nicht unter die Norm. Abb. 2 gibt am Beispiel des Siliquid einen klaren Überblick über die hier vorliegenden Verhältnisse.

Man kann also zusammenfassend sagen, daß alle diese Nichteiweißkolloide prinzipiell eine ganz gleichartige Wirkung auf die Bluteiweißkörper

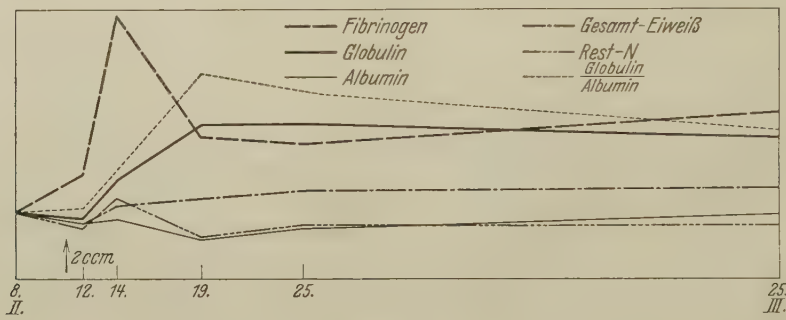


Abb. 2.

besitzen, nur daß diese Wirkung quantitativ und zeitlich schwankt. Man kann aber auch weiter feststellen, daß grundsätzlich kein Unterschied zwischen der Wirkung der Eiweißkörper und derjenigen der Nichteiweißkolloide besteht. Daraus geht aber auch hervor, daß die „Kolloidoklasie", die nach Widal das Charakteristikum des anaphylaktischen Schocks darstellt, keineswegs nur bei Antigen-Antikörperreaktionen vorkommt, also auch nicht für den anaphylaktischen Schock charakteristisch sein kann. Diese „Kolloidoklasie", die ja nichts anderes darstellt als eine Störung im Verhältnis der Bluteiweißkörper, ist nichts anderes als eine Begleiterscheinung des anaphylaktischen Schocks, die mit diesem gar nichts zu tun hat, sondern eine Reaktion auf die parenterale Eiweißzufuhr darstellt.

Es erhebt sich nun die Frage, wie diese Veränderungen der Bluteiweißkörper zustandekommen, und wie es möglich ist, daß chemisch so verschiedene Stoffe die gleiche Wirkung hervorrufen können. Zunächst wäre daran zu denken, daß die Proteinvermehrung auf einen Wasseraustritt in die Gewebe, also einer Bluteindickung beruht. Diese Möglichkeit wurde schon von Berger eingehend erörtert und abgelehnt. Ich kann dem nur beipflichten, denn ich fand gleichfalls wie Berger nicht nur keine Vermehrung der Erythrozyten und keine Hämo-

globinzunahme, wie es doch der Fall sein müßte bei Eindickung, sondern im Gegenteil in den meisten Fällen eine Abnahme der Erythrozytenzahl. Daß es sich auch nicht um eine einfache Umwandlung von Globulin in Albumin und umgekehrt handeln kann, darauf wurde schon früher hingewiesen. Wir können also eine tatsächliche Zunahme der Bluteiweißkörper als erwiesen erachten und müssen uns nun die Frage vorlegen, woher denn diese Eiweißstoffe stammen. Man muß wohl grundsätzlich zwei Möglichkeiten annehmen: die eine ist die, daß in den Zellen Eiweiß mobilisiert und ausgeschüttet wird, die andere die, daß Zellen zugrunde gehen und so die Eiweißstoffe frei werden. Wir wissen aus den Untersuchungen über die Reizkörpertherapie, daß es dabei fast regelmäßig zu einer Erhöhung des Reststickstoffs im Blut und einer erhöhten N-Ausscheidung im Harn kommt. Die Folge davon muß natürlich eine wechselnde Abnahme des Körpereiweißes sein, die von Schittenhelm und Weichardt den Namen proteinogene Kachexie erhalten hat. Zweifellos ist die Annahme, daß eine solche Kachexie nur nach Eiweißinjektionen anzutreffen sei, unrichtig. Ich selbst habe sie bei keinem meiner eiweißbehandelten Tiere gesehen, dagegen fand ich sie nach Injektionen von kolloidalem Kupfer oder Siliquid, Stoffen, die eine besonders starke und rapide Zunahme der Bluteiweißkörper bewirken, aufs stärkste ausgeprägt. Aus Untersuchungen von Pick und Hashimoto bei der Proteinimmunisierung ist weiter bekannt, daß in der Leber so behandelter Tiere das Eiweiß vermindert, der Rest-N aber in gleicher Weise erhöht ist, so daß der Gesamt-N unverändert ist. Das weist darauf hin, daß hier autolytische Vorgänge statthaben, die zu einer Zertrümmerung des großen Eiweißmoleküls führen. Weiter fanden Berger und Bleyer bei ebenso behandelten Tieren recht charakteristische Veränderungen, nämlich eine prozentuale und absolute Verminderung des löslichen Eiweißes im Muskel, Leber und Niere, eine Verminderung des Gesamteiweißes im Muskel und Niere, aber nicht in der Leber, sowie eine Erhöhung des Rest-N in der Niere. Dabei war weder eine stärkere Abnahme des Körpergewichts noch der einzelnen Organe nachzuweisen. Man könnte daraus schließen, daß in Organen lösliches Eiweiß verschwindet und ins Blut abgegeben wird. Es ist allerdings dann nicht recht verständlich, warum das Organgewicht nicht abnehmen soll. Die Autoren geben aber selbst zu, daß zwischen dem Verschwinden von löslichem Organeiweiß und der Eiweißvermehrung ein sicherer Zusammenhang nicht ermittelt werden konnte. Immerhin ist aber sehr interessant, daß diese Untersuchungen von Berger und Bleyer in ausgesprochenem Gegensatz zu der Arbeit von Hashinoto und Pick stehen. Denn letztere fanden ja fast nur in der Leber die Eiweißverminderung, Berger und Bleyer dagegen nie in der Leber. An den Untersuchungen von Pick und Hashimoto ist ja auch sehr merkwürdig, daß eine einmalige Injektion von $^1/_{10}$ mg Serumeiweiß genügen soll, um etwa $^1/_4$—$^1/_5$ des gesamten Lebereiweißes zu zertrümmern. Würde das der Fall sein und tatsächlich eine so ausgedehnte intravitale Autolyse ein-

treten, dann müßte man erwarten, daß eine so starke Eiweißzerstörung auch morphologisch sichtbar würde. Nun berichten die Verfasser nicht über mikroskopische Untersuchungen, ich selber habe aber nie nach einer einmaligen Seruminjektion auch nur irgendwelche degenerativen Veränderungen gesehen, von Zellzerfall gar nicht zu reden. Auch die Theorie, daß der Hauptanteil der intravitalen Leberautolyse den in den Leberzellen selbst aktivierten Fermenten zukommen soll, erscheint mehr als fragwürdig, genau so wie die Behauptung, daß für die Aktivierung dieser Autolyse die Milz nötig sei. Der Vergleich mit der Phosphor- oder Chloroformvergiftung ist völlig irrig, weil wir es dabei mit Zellgiften zu tun haben, die zur Nekrobiose führen, wobei nun Fermente frei werden, die die weitere Zerstörung übernehmen. Es erscheint mir nach dem Gesagten jedenfalls sehr zweifelhaft, ob eine solche fragliche Verminderung von Organeiweiß etwas mit der Zunahme der Bluteiweißkörper zu tun hat. Was wir demgegenüber aber immer beobachten können, das ist eine sehr starke Zellmauserung vor allem in den Organen, in denen die injizierten Stoffe zuerst abgefangen werden. Wir müssen uns ja an die Tatsache erinnern, daß allen diesen Substanzen, so verschiedenartig sie chemisch sein mögen, eine Eigenschaft gemeinsam ist, nämlich die der Speicherung. Und so sehen wir denn auch die stärksten morphologischen Veränderungen in den Organen, in denen diese Stoffe gespeichert werden, in Leber, Milz und Knochenmark. Auf diese morphologischen Veränderungen werde ich in einer anderen Arbeit näher eingehen. Gerade das Moment der Speicherung bedingt aber auch einen großen Zellumsatz. Denn diese Speicherzellen werden nun in großen Mengen losgelöst und zum Teil wohl humoral, zum Teil intrazellulär zerstört. Aber nicht nur die Speicherzellen sind es, die vermehrt zugrunde gehen, sondern auch Blutzellen und je stärker eine Substanz auf den Untergang der Blutzellen einwirkt, desto stärker und rascher erfolgt auch die Eiweißvermehrung. Ich glaube deshalb, daß das wichtigste Moment für die Veränderung der Bluteiweißkörper, ganz allgemein ausgedrückt, die Zellmauserung ist. Auf diese Verhältnisse bin ich schon bei der Besprechung der Fibrinogenveränderung näher eingegangen. Ich habe dort auch schon erwähnt, wie unwahrscheinlich es ist, daß bei einer humoralen Zellzerstörung nun die Bluteiweißkörper auch humoral entstehen. Ganz anders dagegen, wenn wir annehmen, daß das Retikuloendothel die Produktionsstätte darstellt. Dann verstehen wir auch leicht das Auf und Ab der Kurven und das Gegensätzliche im Verhalten von Globulin und Albumin. Wir müssen dazu auf die Untersuchungen von Bennhold zurückgreifen. Danach werden die meisten in die Blutbahn gelangenden Stoffe an die Bluteiweißkörper gebunden, teils an Globulin teils an Albumin. Die negativ aufgeladenen Kolloide, die hier in Frage kommen, dürften wohl alle mit den Globulinen wandern. Aus den Untersuchungen von Jancsó geht weiter hervor, daß nur so gebundene Kolloide in die Speicherzellen eindringen. Wir können nun annehmen, daß bei dieser Aufnahme auch Globulin von der Zelle mit aufgenommen und verdaut wird. Daraus würde sich die anfängliche Ver-

minderung des Globulins erklären. Am geringsten ist die Verminderung noch beim Fibrinogen, wo durch eine sofortige Ausschüttung sehr oft sogar überkompensiert wird. Ist die injizierte Menge aber sehr groß, so wird auch der Verlust an Globulin sehr groß sein und so finden wir dann auch eine starke Verminderung, besonders auch des Fibrinogens, die so groß sein kann, daß manche Autoren die Behauptung aufstellten, das Fibrinogen verschwinde ganz aus der Blutbahn. Auf die Phase der Verminderung folgt eine Phase der Vermehrung, die durch eine verstärkte Eiweißproduktion herbeigeführt wird. Um den Globulinverlust auszugleichen, müssen in erhöhtem Maße Globuline gebildet werden und es wird zugunsten der Globulinbildung die Albuminproduktion gewissermaßen zurückgestellt. So erklärt sich vielleicht die Albuminverminderung.

Wir sehen also, daß auch die Bennholdschen Untersuchungen über die Vehikelfunktionen der Bluteiweißkörper eine zelluläre Entstehung der Bluteiweißkörper nahelegen. Aber noch etwas spricht für das Retikuloendothel als Produktionsstätte. Es gibt wohl heute nur wenig Forscher, die nicht annehmen, daß die Antikörperbildung ihren Sitz im Retikuloendothel hat. Nun wissen wir aber, daß die Antikörper an die Globulinfraktion gebunden, wenn nicht mit ihr identisch sind. Daraus ergibt sich der Schluß, daß auch die Globuline im Retikuloendothel gebildet werden und ebenso das Albumin, weil sonst die Wechselbeziehungen zwischen Globulinen und Albumin nicht recht verständlich wären.

Schwer erklärlich erscheint noch die Frage, warum diese Veränderungen der Eiweißkörper so lange nach dem Aussetzen der Injektionen noch bestehen bleiben. Aber gerade diese lange Dauer spricht wohl auch für die celluläre Entstehung der Eiweißkörper. Denn man kann wohl keine andere Erklärung finden, als daß es sich um einen Reizzustand des Retikuloendothels handelt, der nur ganz allmählich abklingt.

Man sieht aber aus dieser langen Dauer der Veränderungen, wie groß die Störungen sind, die durch die parenterale Zufuhr kolloidaler Stoffe gesetzt werden. Zweifellos bedeuten solche Injektionen, besonders wenn sie öfters wiederholt werden, ein wichtiges Ereignis für den Organismus und es läßt sich für die menschliche Therapie die Folgerung ableiten, in der Anwendung solcher Stoffe vorsichtig zu sein. Denn wir wissen ja aus anderen Untersuchungen, daß eine solche Änderung der Bluteiweißkörper, vor allem die Erhöhung des Fibrinogens, eine erhöhte Thrombosebereitschaft bedeutet und daß dadurch die Gefahr der Thrombose und Embolie heraufbeschworen wird.

Diese Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der ich hierfür zu großem Dank verpflichtet bin.

Zusammenfassung.

1. Die parenterale Eiweißzufuhr hat zur Folge: eine Vermehrung des Fibrinogens und der übrigen Globuline, im ganzen einen Anstieg des Gesamteiweißes von recht langer Dauer. Das Albumin in in der Regel korrespondierend vermindert.

2. Die Zufuhr von Nichteiweißkolloiden hat grundsätzlich dieselbe Wirkung. Sie unterscheidet sich von der Eiweißwirkung nur durch den eventuellen schnelleren und höheren Anstieg.

3. Die kurvenmäßigen Verschiebungen erklären sich aus der durch Bennholds Untersuchungen bekannten Vehikelfunktionen der Bluteiweißkörper.

4. Diese Übereinstimmung der Wirkung spricht dafür, daß die Veränderung der Bluteiweißkörper nichts für die Antigen-Antikörperreaktion Spezifisches ist und spricht gegen die Bedeutung der „Kolloidoklasie" Widals im anaphylaktischen Schock.

5. Das vermehrte Eiweiß (Hyperproteinämie) wird aus den infolge der starken Zellmauserung vermehrt zerfallenden Zellen gebildet.

6. Die Bluteiweißkörper entstehen cellulär, und zwar mit größter Wahrscheinlichkeit im aktiven Mesenchym.

Tabelle 1. Kaninchen 146. Caseosan.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion in ccm	Gewicht
20. IX.	75	4,8	6 100	306	1,4	3,9	5,3	0,36			
21. IX.			6 900	280						5	
24. IX.										5	
25. IX.			8 400	358	1,2	3,8	5,0	0,3			
26. IX.			8 000	323							
28. IX.										6	
29. IX.			8 500	350	1,15	3,9	5,05	0,3			
2. X.	75	4,96	8 500	306							
4. X.		4,0	7 500	271	1,22	4,03	5,25	0,3			
5. X.										10	
6. X.		4,96	10 000	306							
8. X.		4,08	6 200	315	1,3	4,16	5,46	0,31	38		3100
11. X.	65	4,57	8 300	297	1,29	4,05	5,34	0,31	28		
13. X.										10	
16. X.	70	6,85	8 100	297	1,2	4,5	5,7	0,26	45,5		
17. X.										10	
24. X.										10	
25. X.		4,97	8 300	393	2,3	3,6	5,9	0,64	28		3100
30. X.	70	4,87	7 400	315	1,6	3,9	5,5	0,4	17,5		
7. XI.	70	4,71	6 600	288	1,4	4,3	5,7	0,32	28	5	
13. XI.										10	
14. XI.		4,64	6 900	252	1,5	4,3	5,8	0,35	31,5		
19. XI.										10	
22. XI.		4,86	5 030	306	1,42	4,64	6,06	0,3	28		
27. XI.										8	
28. XI.	75	5,45	6 200	402	1,83	3,57	5,40	0,51	31,5		
5. XII.		5,7	5 900	446	1,56	3,96	5,62	0,4	38,5		
11. XII.										5	
12. XII.			5 800	393	2,01	4,29	6,3	0,47			
15. XII.										10	
19. XII.				367	1,87	3,62	5,49	0,5			
20. XII.										9	
4. I.			5 300	297	1,43	3,62	6,05	0,39			
17. I.										4,5	
22. I.				271	1,34	3,86	5,2	0,35			
26. I.		5,95	5 100	288	1,31	4,09	5,4	0,32	31,5		
28. I.										10	

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion in ccm	Gewicht
4. II.	70	5,88	5780	253	1,92	4,05	5,97	0,47	38,5		
6. II.										10	
8. II.										10	
25. II.		6,32	2960	271	2,53	3,46	5,99	0,73	35		
20. II.		5,23	5130	314	2,30	3,65	5,95	0,63	31,5		
16. II.		5,54	4000	280	2,26	3,68	5,94	0,61	28		3330
7. III.		5,52	3300	367	2,10	3,85	5,95	0,54	28		
21. III.		6,0	5930	253	2,54	3,48	6,02	0,73	31,5		
29. III.		5,88	5200	288	2,3	3,72	6,02	0,61	17,5		

Tabelle 2. Kaninchen 211. Shiga.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Million.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion
10. IX.		5,0	5 000	350	1,65	3,82	5,47	0,43		
11. IX.	80	5,2	6 500	375						1 Amp. Shiga
12. IX.	75	4,88	5 700	630	1,75	3,81	5,56	0,46		
15. IX.			6 100	595						1 „ „
17. IX.	80	5,0	8 500	586	1,58	3,75	5,33	0,42		1 „ „
19. IX.			5 500	551						
20. IX.				498						2 „ „
21. IX.				533						2 „ „
22. IX.			16 500	595	1,52	3,54	5,06	0,43		
24. IX.										
26. IX.			8 500	577						
27. IX.			7 800	376	1,48	3,78	5,26	0,39		
29. IX.			7 000	385						
1. X.										2 „ „
2. X.	85	6,16	12 500	429	1,7	3,58	5,28	0,47		
3. X.		4,0	18 000	437						2 „ „
5. X.		3,39	8 000	516	2,3	4,46	6,76	0,5		
9. X.	65	3,39	8 600	472	2,63	4,18	6,81	0,63	28	
12. X.	65	3,66	9 100	420	1,69	4,08	5,77	0,4	38	
16. X.	70	4,86	7 300	393	2,47	4,2	6,67	0,6	52	
19. X.	75	4,56	7 600	350	2,27	4,1	6,37	0,66	45	
23. X.		3,25	7 600	350	2,1	4,2	6,3	0,5	31	
24. X.										2 Amp. Shiga
26. X.	65	3,5	14 000	560	2,62	3,94	6,58	0,67	28	2 „ „
27. X.										2 „ „
29. X.										2 „ „
30. X.	65	4,07	14 400	393	2,0	4,1	6,1	0,5	31	
2. XI.		4,11	5 000	358	2,2	3,9	6,1	0,56	31	
5. XI.										2 „ „
6. XI.		3,92	14 500	411	2,5	3,4	5,9	0,73	38	
9. XI.	60	3,78	3 900	358	2,01	3,89	5,9		35	
12. XI.										1 „ „
13. XI.	70	4,13	19 400	428	1,83	3,96	5,79	0,46	25	1 „ „
15. XI.										1 „ „
16. XI.		3,8	3 200	376	2,48	3,64	6,12	0,68	28	
20. XI.	65	3,86	4 600	332	2,01	4,52	6,53	0,44	21	
23. XI.		5,51	3 330	350	2,8	4,7	7,5	0,6	28	
27. XI.		4,65	4 160	332	2,3	4,2	6,5	0,55	42	
30. XI.		6,06	4 450	323	2,2	4,1	6,3	0,54	24,5	
4. XII.	70	4,65	5 250	358	2,5	4,1	6,6	0,6	24,5	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion
11. XII.	70	4,56	4 500	393	2,01	4,48	6,49	0,45	24,5	
14. XII.				385	2,81	5,15	7,96	0,55	45,5	
18. XII.			4 200	630	2,19	3,98	6,17	0,58	119	
20. XII.										
21. XII.			8 900	490	2,37	3,83	6,2	0,62	31,5	
3. I.			3 600	411	2,95	4,57	7,52	0,64	38,5	
11. I.		5,12	3 600	332	2,75	4,9	7,65	0,56	28	
1 II.			6 100	315	2,72	3,81	6,52	0,71	35	
11. II.		4,92	4 630	341	2,98	3,76	6,74	0,79	42	
12. II.		5,53	5 260	341	2,54	3,72	6,26	0,68	35	
14. II.				367	2,98	3,43	6,41	0,86	38,5	
21. II.			4 730	385	3,23	3,57	6,8	0,9	31,5	
28. II.			5 130	341	2,71	3,35	6,06	0,8		

Tabelle 3. Kaninchen 152. Shiga.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Globulin in %	Albumin in %	Fibrinogen in mg%	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion
13. X.	75	4,8	8 000			192				
17. X.	70	4,43	8 200	1,4	3,92	192	5,32	0,36	31,5	
20. X.	70	4,8	8 000	1,4	4,2	245	5,6		28	
24. X.	70	4,8	9 000	1,4	4,2	253	5,6	0,33	28	
2. XI.										1/4 Kol.
3. XI.										1/2 „
5. XI.	70	4,73	10 500	0,6	3,98	367	4,58	0,15	35	1 „
7. XI.										1,1 ccm
8. XI.	70	4,08	9 700	0,88	3,69	280	4,57	0,24	25,5	
9. XI.										2,2 „
12. XI.	70	4,5	6 850	1,22	3,94	299	5,16	0,31	42	2,2 „
15. XI.	70	4,66	10 900	0,79	4,42	253	5,21	0,17	35	2,2 „
22. XI.	75	5,38	11 100	1,61	3,91	341	5,52	0,41	30,5	2,2 „
26. XI.	75	5,67	4 530	2,36	4,16	280	6,52	0,57	35	2 „
29. XI.	70	5,12	5 500	2,7	3,33	481	6,03	0,82	56	
3. XII.	70	5,02	4 130	2,63	3,26	411	5,89	0,8	52,5	

Tabelle 4. Kaninchen 126. Pferdeserum.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Injektion in ccm
4. VII.	75	4,8	8 000	350					
6. VII.		4,8		363	1,77	3,4	5,17	0,52	3
9. VII.	75	4,8	8 000	411	1,59	4,17	5,76	0,38	5
10. VII.			6 000	358	1,57	4,25	5,82	0,37	
13. VII.				411					7
14. VII.				533					
17. VII.			7 000	437	2,04	3,8	5,84	0,54	5
18. VII.			20 000	463	2,42	3,17	5,59	0,76	
19. VII.			12 000	402					
23. VII.				367	2,42	3,77	6,19	0,64	
26. VII.			7 600	446	2,6	4,2	6,8	0,62	
28. VII.			8 500	402					
31. VII.				392	2,0	3,61	5,61	0,55	
2. VIII.				420	1,8	3,72	5,52	0,5	

Tabelle 5. Kaninchen 165. Trypanblau.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N mg%	Injektion in ccm
28. XII.	80	4,99	4 700	280	1,31	3,5	4,81	0,37	28	
2. I.	80	5,2	3 200	210	1,14	4,11	5,25	0,28	28	10
4. I.		5,45	4 100	288	0,5	4,2	4,7	0,12	31	
7. I.			2 900	227	1,31	4,03	5,34	0,32	28	10
10. I.	80	4,97	3 300	227	1,4	4,16	5,56	0,33	20	
14. I.		5,71	7 160	280	1,31	4,18	5,49	0,31	31,5	
19. I.	80	6,12	3 000	218	1,35	3,88	5,23	0,35	31,5	
23. I.			3 800	210	1,4	3,52	4,92	0,4	38,5	
28. I.	70	6,65	4 430	262	1,05	3,5	4,55	0,3	28	
6. II.	70		2 700	323	1,62	4,05	5,67	0,4	31,5	10
11. II.			5 300	306	2,54	3,06	5,60	0,8	42	
16. II.		6,80	5 160	296	1,58	3,30	4,88	0,5	31,5	
22. II.		5,63	4 930	428	2,26	3,95	6,21	0,57	28	
27. II.		6,43	6 600	402	2,61	2,99	5,60	0,87	42	
23. III.		6,38	8 000	253	1,75	3,78	5,53	0,46	24,5	10
1. IV.		6,08	10 200	323	1,83	3,57	5,4	0,51		

Tabelle 6. Kaninchen 168. Thorotrast.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N mg%	Injektion in ccm	Gewicht in g
16. I.	80	5,49	3 700	210	0,96	3,92	4,88	0,24	31,5		3320
21. I.		5,45	3 500	236	0,92	3,96	4,88	0,24	31,5		
22. I.										5	
23. I.	80	5,6	10 970	358	0,94	4,55	5,49	0,21	31,5		
25. I.		4,85	6 900	402	0,84	3,89	4,73	0,22	35		
29. I.	70	4,16	6 100	306	1,07	4,09	5,16	0,26	28		
6. II.	80	5,13	6 860								
7. II.		5,66	5 630	393	1,85	3,99	5,84	0,46	31,5		
9. II.	85	6,72	5 630	341	2,1	3,35	5,45	0,63	38,5		
13. II.		6,50	8 500	245	2,19	3,52	5,71	0,62	24,5		
20. II.			9 100	323	2,07	3,73	5,80	0,56	24,5		
25. II.											3320
1. III.		5,6	7 435	341	2,79	3,23	6,02	0,86	31,5		
8. III.		6,6	8 330	280	1,93	3,76	5,69	0,51	28		
26. III.		6,56	6 160	262	2,18	3,22	5,4	0,68	31,5		

Tabelle 7. Kaninchen 137. Wismut Diasporal.

Datum	Erythrozyten (Million.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Injektion in ccm
28. VII.	5,4	5300	280				
30. VII.	5,4	5000	288	1,45	3,53	4,98	2
31. VII.							
n. 12 Std.	5,6	5500	306	1,97	4,06	6,03	
n. 24 Std.			612	2,1	3,86	5,96	
1. VIII.	5,6	6400	587	2,4	3,74	6,14	
4. VIII.	5,2	5700	576	2,3	4,0	6,3	
10. VIII.	5,4	5300	485	2,8	3,6	6,4	
17. VIII.	5,2	6100	436	2,6	3,5	6,1	
26. VIII.	6,6	5900	452	2,7	3,5	6,2	
3. IX.	5,6	5600	388	2,5	3,6	6,1	
11. IX.	5,3	5400	324	2,3	3,6	5,9	
25. IX.	5,4	6000	318	2,4	3,5	5,9	

Tabelle 8. Kaninchen 167. Cu-Diasporal.

Datum	Hämoglobin in %	Erythrozyten (Mill.)	Leukozyten	Fibrinogen in mg%	Globulin in %	Albumin in %	Gesamteiweiß in %	Globulin / Albumin Quotient	Rest-N in mg%	Injektion in ccm	Gewicht in g
16. I.	70	4,93	4100	245	1,38	3,52	4,9	0,39	28		3200
18. I.	80	4,97	6000	260	1,49	3,59	5,08	0,41	28		
21. I.										3	
22. I.		6,05	5000	271	1,31	4,2	5,51	0,31	28		
24. I.		5,19	5400	271	0,99	4,22	5,21	0,23	24,5		
29. I.										5	
31. I.	80	3,95	9200	1146	2,71	3,92	6,63	0,69	59		

Literatur.

1) Berger, W.: Z. exper. Med. (1922). — 2) Berger, W. u. L. Bleyer: Ebenda **45** (1925). — 3) Belucci, L.: Boll. Soc. it. Biol. sper. **8** (1933). — 4) Campellone, P.: Arch. di Fisiol. **33**, 239 (1933); Klin. Wschr. **1935**. — 5) Heinlein, H.: Zbl. allgem. Pathol., Sonderband zu Band 58 (1933); Verh. d. dtsch. Pathol. Ges. 1934. — 6) Jancso, N. v.: Klin. Wschr. **1931**, S. 537. — 7) Kikuro, M.: Jap. i. med. Sci. Trans. IV. — 8) Leczler u. Pauliczky, Z. exper. Med. **91** (1933). — 9) Letterer, E: Klin. Wschr. **1933**. — 10) Pick, E. u. H. Hashimoto: Arch. f. exper. Path. **76**, (1916). — 11) Spadolini, I.: Boll. Soc. it. Biol. sper. **6**, 646 (1931); **8** (1933); Verh. 14. intern. Kongr. Physiol. 1932, S. 237. — 12) Wedekind, E.: Klin. Wschr. **1933**, S. 103.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des 2. Leningrader Medizinischen Instituts (Leiter des Katheders: Prof. M. J. Gramenitzki.)

Über die Wirkung von Resorcin und Hydrochinon auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches.

Von

J. E. Sterin.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. VI. 1935.)

Es kann als feststehend angenommen werden, daß die pharmakologischen Eigenschaften der Dioxybenzole derzeit noch bei weitem nicht genügend erforscht sind. Dies gilt besonders in bezug auf die Wirkung dieser Gifte auf den quergestreiften Muskel.

Masing[1] und Banglioni[2] haben festgestellt, daß nach Einführung von $^1/_{60}$—$^1/_4$ cg Brenzcatechin in den Lymphsack des Frosches bei diesem Tiere Krämpfe auftreten, die von gesteigerter Reflexerregbarkeit begleitet sind und in eine Lähmung des Tieres übergehen. Ein gleiches Krämpfebild beobachtete auch Brieger[3] bei Fröschen unter der Einwirkung von Hydrochinon und Resorcin. Masing[1] nimmt an, daß die beim Frosche bei Brenzcatechinvergiftung auftretenden Krämpfe jenen Krämpfen ähnlich seien, die bei Vergiftung des Tieres mit Phenol in Erscheinung treten und daß sie von der Wirkung des Giftes auf das Zentralnervensystem abhängen. Diese Schlußfolgerung gründet sich auf die Beobachtung des Verfassers, daß beim Durchschneiden des N. ischiadici an einer der Hinterpfoten des Frosches die Krämpfe in dieser Pfote nachlassen. Obzwar von verschiedenen Verfassern die Behauptung aufgestellt wurde, daß die bei Phenolvergiftungen bei Fröschen auftretenden Krämpfe von der Wirkung des Giftes auf das Zentralnervensystem abhängen, liegen auch dem entgegengesetzte Beobachtungen vor. Harnak[4] fand, daß bei einer Phenolvergiftung des Frosches die klonischen Krämpfe an der Hinterpfote auch in jenem Falle andauern, wenn ihr N. ischiadicus durchschnitten wird; er gelangte daher zu der Annahme, daß das Phenol in diesem Falle seine Wirkung unmittelbar auf das Muskelgewebe ausübt.

Es war mir nicht möglich, in der Literatur irgendwelche Hinweise auf die direkte Wirkung irgendeines der Dioxybenzole auf die willkürlichen Muskeln zu finden.

Dieser Umstand diente denn auch als Anlaß für die vorliegende Untersuchung.

---

[1] Masing: Diss. Dorpat 1882 [zit. nach Handb. d. exp. Pharm. **1** (1923)]. — [2] Banglioni: Z. f. allgem. Physiol. **3**, 331 (1904) [zit. nach Handb. d. exp. Pharm. **1** (1923)]. — [3] Brieger: zit. nach Handb. d. exp. Pharm. **1** (1923). — [4] Harnak, E.: Münch. med. Wschr. 1910, S. 1936.

Experimenteller Teil.

Methodik. Bei meiner ersten Versuchsreihe habe ich die wohlbekannte Methode der Perfusion der Hinterpfoten des Frosches nach Loeven-Trendelenburg angewandt. Die Perfusion erfolgte wechselweise aus zwei auf gleichem Niveau aufgestellten Mariotteschen Gefäßen. Eines derselben enthielt folgende Ringerlösung: NaCl 0,6%, $CaCl_2$, KCl und $NaHCO_3$ zu je 0,02%. In dem zweiten Mariotteschen Gefäß wurde in Ringerlösung irgendeine andere Konzentration des zu untersuchenden Stoffes hergestellt. Die zweite Versuchsreihe wurde an einem in üblicher Weise hergestellten freigelegten Nervenmuskelpräparat, dem Gastrocnemini, des Frosches vorgenommen. Das Präparat wurde an einem Faden aufgehängt, der an jenem Teile des Hüftknochens befestigt wurde, der mit dem Muskel in Verbindung geblieben war; sodann wurde es in ein mit Ringerlösung gefülltes Gläschen gebracht, in dem verschiedene Konzentrationen der zu erforschenden Gifte hergestellt wurden. In diesen Fällen beobachtete man die Muskelzusammenziehungen mit bloßem Auge. Bei einem Teile der Versuche der zweiten Reihe wurden die Muskelzusammenziehungen in folgender Weise registriert: der Muskel wurde auf einem Holzplättchen befestigt und mit demselben in das Gläschen mit dem Gift in Ringerlösung gebracht, während das distale Ende des Muskels mittels eines Fadens mit dem Myographum verbunden wurde. Die Registrierung erfolgte auf einem über eine bewegliche Trommel laufenden berußten Bande. Ein Teil der Versuche wurde am M. Sartorius des Frosches vorgenommen, der in üblicher Weise präpariert und sodann in das in Ringerlösung befindliche und zu untersuchende Gift gebracht wurde. Die Zusammenziehungen des M. Sartorius wurden beobachtet.

Eigene Beobachtungen. In erster Linie konnte ich feststellen, daß bei Perfusion der Hinterpfoten des Frosches nach der Methode von Loeven-Trendelenburg mit einer Lösung von Resorcin in einer Konzentration von 1 : 100—1 : 1000—1 : 5000 in verschiedenen Muskelgruppen dieser Pfoten Zusammenziehungen entstehen. Diese Zusammenziehungen setzen bald (ungefähr 1 Minute) nach Beginn der Resorcinperfusion ein und dauern eine beträchtliche Zeit (ungefähr $4^1/_2$ Stunden) bei fortgesetzter Perfusion mit dem Gifte. Anfänglich schwach, werden diese Zusammenziehungen bald intensiver, und machen sich insbesondere an den Zehen der Pfoten gut bemerkbar, die sich dabei ununterbrochen bewegen. Die einzelnen Muskelgruppen ziehen sich nicht gleichzeitig und nicht mit derselben Energie zusammen. Die Bewegung der Zehen erfolgt dabei in ungeordneter Weise. Bei fortdauernder Resorcinperfusion ändern sich mit der Zeit die Zusammenziehungen einer und derselben Muskelgruppe, indem sie bald häufiger und stärker, bald schwächer und seltener auftreten und zeitweise kaum wahrnehmbar werden.

In den angeführten Versuchsfällen entstanden die Muskelzusammenziehungen nach völliger Zerstörung des Zentralnervensystems; infolgedessen entstand naturgemäß die Annahme, daß das Resorcin in diesem Falle unmittelbar auf die Nervenmuskelapparate des Frosches einwirke.

Zwecks Überprüfung dieser Annahme wurde eine Reihe von Versuchen am freigelegten Nervenmuskelpräparate des m. Gastrocnemii des Frosches nach dem oben beschriebenen Verfahren angestellt.

Hierbei wurde festgestellt, daß der in eine 0,1%ige Resorcinlösung in der vorstehend genannten Ringerlösung getauchte Wadenmuskel des Frosches 5—15 Minuten nach seinem Eintauchen in die Giftlösung sich zusammenzuziehen beginnt. Im nachstehenden zitiere ich eines der Protokolle.

20. XI. Es wurden zwei Nervenmuskelpräparate des m. Gastrocnemius des Frosches (Ran. temporariae) hergestellt und in zwei Gläschen mit je 50 ccm Ringerlösung gebracht. Um 2 Uhr mittags wurde dem ersten Gläschen 1 ccm einer 5%igen Resorcinlösung zugefügt. Um 2 Uhr 5 Minuten traten schwache Zusammenziehungen in der an die Achillessehne angrenzenden Gegend auf. Um 2 Uhr 20 Minuten fanden starke Zusammenziehungen fast des ganzen Muskels statt.

Muskelzusammenziehungen können in allen Fällen nur bei Anwendung frisch hergestellter Resorcinlösungen erzielt werden. Bei Anwendung alter, d. h. in bedeutendem Maße oxydierter Resorcinlösungen können Muskelzusammenziehungen oft überhaupt nicht erzielt werden; in solchen Fällen treten jedoch beim m. Gastrocnemius häufig Kontrakturen auf.

Diese Zusammenziehungen des Wadenmuskels unter der Einwirkung von Resorcin in der Konzentration von 1 : 1000 können von 3—4 und sogar mehr Stunden dauern. Sehr häufig wird eine deutlich ausgesprochene Periodizität beobachtet, d. h. die Zusammenziehungen werden periodisch stärker, um sodann nach Ablauf von einiger Zeit schwächer und zeitweise kaum bemerkbar zu werden. Ebenso periodisch wechselt auch die Häufigkeit der Muskelzusammenziehungen. Diese periodischen Veränderungen in der Energie und Häufigkeit der Zusammenziehungen werden gewöhnlich nur während der ersten Stunden der Arbeit des Muskels beobachtet, während sie späterhin (ungefähr nach 3 Stunden) gänzlich verschwinden.

Die oben beschriebenen anfänglich ad oculos gemachten Beobachtungen wurden im weiteren, wie aus den hier beigegebenen Kurven ersichtlich, durch Versuche mit Registrierung der Zusammenziehungen auf dem berußten Bande bestätigt.

Beim Eintauchen des m. Gastrocnemii des Frosches in eine 1%ige Resorcinlösung gelingt es, die gleichen Zusammenziehungen zu erzielen; in diesem Falle jedoch verkürzt sich die Periode der Muskelzusammenziehungen; binnen kurzer Zeit treten dauernde Ruheperioden und endlich völlige Arbeitseinstellung seitens des Muskels auf, der dabei nicht selten in den Zustand der Kontraktur gerät.

Zusammenziehungen des Wadenmuskels können erzielt werden, wenn man ihn in eine in einer Ringerlösung befindliche Resorcinlösung von 1 : 5000 bringt. In letzterem Falle treten die Muskelzusammenziehungen erst ungefähr 40 Minuten nach Beginn der Giftwirkung auf; sie bleiben im Laufe einer beträchtlichen Zeit schwach und werden nur allmählich stärker. Dabei verlängert sich die Dauer der Kontraktionsperiode im Vergleich zu den Versuchen, bei denen eine stärkere Konzentration des Resorcins angewandt wurde.

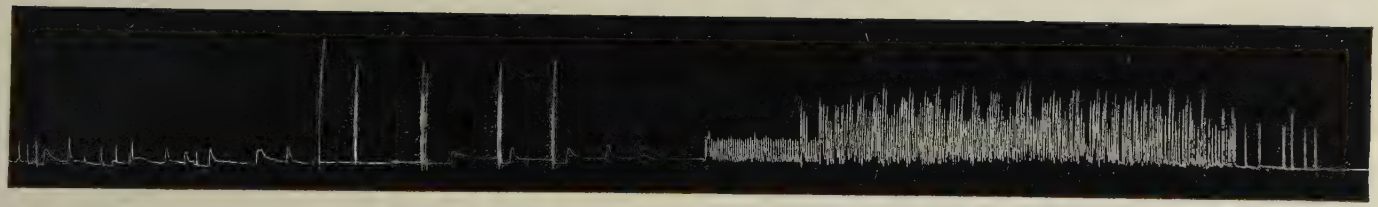


Abb. 1. Wirkung des Resorcins 1 : 1000 in Ringerlösung am isolierten Gastrocnemius von Rana temporaria. Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

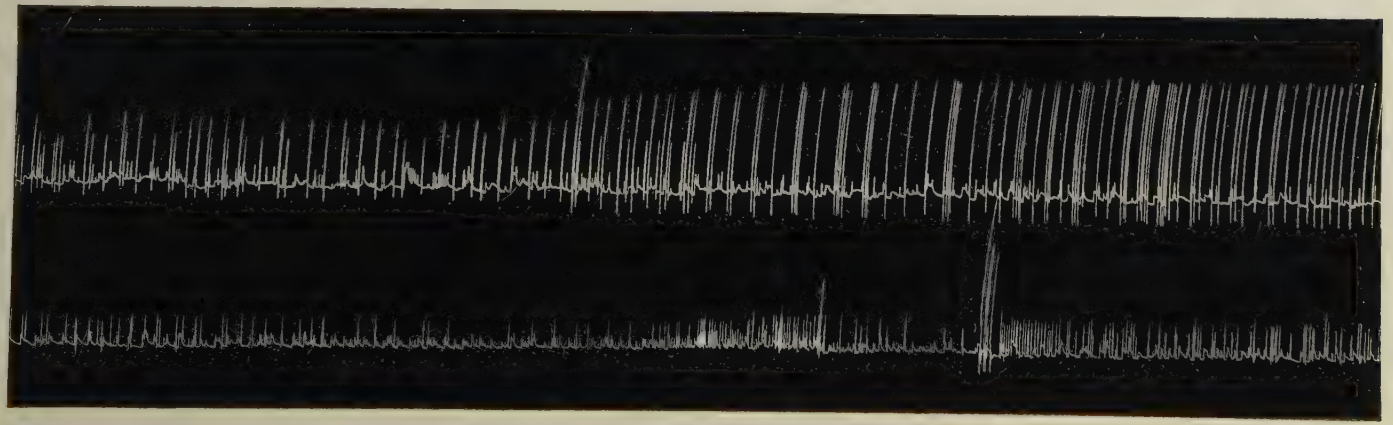


Abb. 2. Wirkung des Resorcins 1 : 2000 in Ringerlösung am isolierten m. Gastrocnemius von Rana temporaria. a) Die Kurve ist $1^1/_2$ Stunden nach Beginn des Versuchs notiert. b) Kontraktionen desselben Muskels $2^1/_2$ Stunden nach Beginn des Versuchs. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Wenn man den Wadenmuskel des Frosches nach Beginn der Zusammenziehungen aus einer Resorcinlösung von 1 : 1000 in eine normale Ringerlösung überführt, können seine Zusammenziehungen noch im Laufe von 1 Stunde und länger fortdauern; diese Zusammenziehungen hören jedoch allmählich auf, worauf der ganze Versuch von neuem an dem gleichen Muskel ausgeführt werden kann. Nachstehend zitiere ich eines von diesen Protokollen.

4. XII. Ein Nervenmuskelpräparat des M. gastrocnemii des Frosches wurde in ein Gläschen mit 50 ccm Ringerlösung gebracht. Um 1 Uhr mittags wurde 1 ccm einer 5%igen Resorcinlösung zugesetzt. Um 1 Uhr 8 Minuten begannen die Muskelzusammenziehungen. Um 1 Uhr 55 Minuten wurde der Muskel in ein Gläschen mit 50 ccm normaler Ringerlösung übertragen. Um 2 Uhr 40 Minuten dauerten die Muskelzusammenziehungen weiter fort. 5. XII. 9 Uhr morgens: Der Muskel zog sich nicht zusammen. Es wurde 1 ccm einer 5%igen Resorcinlösung zugesetzt. 12 Minuten später traten sichtbare Muskelzusammenziehungen auf.

Auf Grund der angeführten Versuche läßt sich als feststehend betrachten, daß das Resorcin Zusammenziehungen der quergestreiften Muskulatur des Frosches hervorrufen kann, indem es unmittelbar auf ihre Nervenmuskelapparate einwirkt.

Analyse der Angriffspunkte der Wirkung des Resorcins auf den Muskel.

Weiterhin waren wir bemüht, die Angriffspunkte der Wirkung des Resorcins auf den Muskel festzustellen.

Man kann annehmen, daß das Resorcin Muskelzusammenziehungen hervorruft, indem es entweder auf die Nervenfaser N. ischiadicus, oder auf die Terminalplatte des Nervs, oder aber auf das Muskelgewebe selbst einwirkt.

In erster Linie wurden Versuche angestellt, welche die Bedeutung der Wirkung des Resorcins auf die Nervenfaser klarstellen sollten. Zu diesem Zweck wurde das Verfahren von Claude Bernard angewandt: es wurden zwei Nervenmuskelpräparate des Wadenmuskels des Frosches hergestellt und in zwei Petri-Schalen gelegt, so daß der Muskel des ersten Präparates und der Nerv des zweiten sich in der ersten Schale befanden, der Nerv des ersten Präparates und der Muskel des zweiten jedoch in der zweiten. Beide Petri-Schalen wurden mit Ringerlösung gefüllt, worauf in der ersten Schale eine Resorcinkonzentration 1 : 1000 geschaffen wurde. Bei dieser Versuchsordnung begann sich bereits kurze Zeit darauf nur der in der ersten Petri-Schale befindliche Muskel zusammenzuziehen. Bei diesen Versuchen entstanden Zusammenziehungen nur dann, wenn das Resorcin unmittelbar auf den Muskel einwirkte; bei Einwirkung des Giftes bloß auf die Nervenfaser, wie dies hinsichtlich des in der zweiten Petri-Schale untergebrachten Muskels der Fall war, treten überhaupt keine Muskelzusammenziehungen auf. In einer anderen Versuchsreihe wurde nach erfolgter Freilegung des Wadenmuskels in der Gegend seines oberen Drittels eine Ligatur angelegt und auf diese Weise die Möglichkeit eines Einflusses der in der Nervenfaser

entstehenden Impulse auf das distale Ende des Muskels verhindert. Es erwies sich, daß auch in einem auf diese Weise bereiteten Präparate, nachdem dasselbe in eine 0,1%ige Resorcinlösung in Ringerlösung gebracht worden war, Muskelzusammenziehungen im Gebiete des distalen Endes des Muskels auftraten. Demgemäß berechtigen die oben angeführten Versuche zu der Behauptung, daß bei der in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden Einwirkung des Resorcins auf die quergestreifte Muskulatur nicht die Nervenfaser den Angriffspunkt bildet, obgleich diese Versuche nicht die Annahme ausschließen, daß das Gift auf die Terminalplatte des Nervs einwirkt. Demzufolge wurden weitere Versuche an Muskeln angestellt. deren Nervenenden vorher mit Hilfe von Curare gelähmt worden waren. An einer der Hinterpfoten des Frosches wurde der N. ischiadicus freigelegt; unter ihn wurde ein fester Faden durchgezogen, mit Hilfe dessen die ganze Extremität in der Hüftgegend fest umschnürt wurde; dadurch wurden die Blutgefäße der Pfote zusammengepreßt und die Blutzirkulation in der Pfote eingestellt. Sodann wurde in den Lymphsack des Frosches $1-1^1/_2$ ccm von 0,1%igem Curare eingeführt. Nachdem der Frosch bei erhaltener Blutzirkulation durch Curare der Bewegungsmöglichkeit beraubt worden war, wurde der N. ischiadicus mit dem elektrischen Strom gereizt, was uns ermöglichte, eine Lähmung des Terminalplättchens des Nervs dieser Pfote festzustellen. Sodann wurden beide Wadenmuskeln desselben Frosches freigelegt und in Gläschen mit 0,1%iger Resorcinlösung in Ringerlösung gebracht. Bei einem derartig durchgeführten Versuche traten bald nachher Zusammenziehungen bloß jenes Muskels auf, dessen humorale Verbindung mit dem Körper des Frosches noch vor der Curareinjektion unterbrochen worden war. Bei dem Muskel hingegen, dessen Terminalplättchen vorher mittels Curare gelähmt worden war, traten in der Folge unter der Wirkung von Resorcin keine Zusammenziehungen auf.

Diese letzteren Versuche berechtigen zu der Annahme, daß für die von mir untersuchte Wirkung des Resorcins auf die Nervenmuskelapparate des Frosches das Terminalplättchen des Nervs als Angriffspunkt zu betrachten ist.

Einfluß der Veränderungen in der Permeabilität der Muskelmembrane auf die Wirkung des Resorcins auf den Muskel.

Die im vorstehenden beschriebenen Versuche berechtigen bereits zu der Annahme, daß das Resorcin erst dann Muskelzusammenziehungen hervorruft, wenn es sich in einer entsprechenden Konzentration innerhalb der Muskelzellen angesammelt hat. Für eine solche Annahme spricht vor allen Dingen der Umstand, daß diese Muskelzusammenziehungen nicht sogleich nach der Einwirkung des Resorcins eintreten, sondern erst nach Ablauf von 5—15—40 Minuten. Es ist anzunehmen, daß gerade innerhalb dieser Zeit das durch die Muskelmembrane allmählich eindringende Gift sich in solchen Konzentrationen anzusammeln vermag, die genügen, um seine die Muskel-

zusammenziehungen hervorrufenden Wirkungen in Erscheinung treten zu lassen.

Ebenso läßt sich der Umstand, daß ein Muskel, der sich nach der Einwirkung des Resorcins zusammenzuziehen begann, diese Zusammenziehungen nach erfolgter Übertragung dieses Muskels in eine gewöhnliche Ringerlösung wieder einstellt, leicht auf die Art zu erklären, daß sich dabei die Konzentration des Giftes innerhalb der Muskelzelle infolge seiner Diffusion durch das Membran in die umgebende Lösung vermindert. Wie oben erwähnt, entstehen Muskelzusammenziehungen vor allem in dem an die Achillessehne angrenzenden Gebiet, d. h. im allerdünnsten Teile des Muskels, wo sich die erforderliche Konzentration des Resorcins innerhalb der Muskelzellen am schnellsten bildet.

Weiterhin wurden Versuche angestellt, bei denen ein und dieselbe Resorcinkonzentration gleichzeitig auf den Wadenmuskel und auf den M. Sartorius des Frosches einwirkte. Hierzu wurden die freigelegten M. gastrocnemius und M. Sartorius in ein Gläschen mit 50 ccm Ringerlösung gebracht, dem 1 ccm einer 1%igen Resorcinlösung beigefügt wurde. In diesem Falle entstanden Muskelzusammenziehungen zuerst in M. Sartorius und nur später begannen die Zusammenziehungen auch im M. gastrocnemius. Die Zusammenziehungen des M. Sartorii waren, im Gegensatz zu den Zusammenziehungen des M. gastrocnemii, von Anfang an stark und häufig.

Die Dauer der Kontraktionsperiode war beim M. Sartorius kürzer als beim M. gastrocnemius. Diese Versuche können leicht dadurch erklärt werden, daß, bei gleicher Permeabilität der Muskelmembranen beider Muskeln für das Resorcin, die erforderliche Konzentration des Giftes sich am ehesten im allerdünnsten Muskel ergibt, d. h. im M. Sartorius, bei dem daher die Zusammenziehungen auch zuerst einsetzen. Nebenbei wurden auch Versuche angestellt, bei denen die Permeabilität der Muskelmembranen zuvor geändert worden war: es wurden beide Wadenmuskeln freigelegt und in je ein Gläschen gelegt. Das erste Gläschen wurde mit 50 ccm einer normalen Ringerlösung gefüllt, während in den 50 ccm der Ringerlösung des zweiten Gläschens die Konzentration $CaCl_2$ um vier- bis sechsmal höher war als in der Norm. Sodann wurde in beiden Gläschen eine Resorcinkonzentration von 1 : 1000 geschaffen. Bei dieser Versuchsanstellung begannen die Zusammenziehungen bloß im ersten Gläschen; dies beweist, daß das $CaCl_2$ das Auftreten der in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden Wirkung des Resorcins hindert.

Wie bekannt, ist die Mehrzahl der Verfasser der Ansicht, daß mäßige Konzentrationen von $CaCl_2$ die Permeabilität der Muskelmembranen herabsetzen; von diesem Gesichtspunkte aus können die angeführten Versuche als Beweis dafür dienen, daß das Resorcin erst dann Zusammenziehungen der quergestreiften Muskulatur hervorruft, wenn es in das Innere der Muskelzellen eingedrungen ist.

Bei einer Reihe von Versuchen wurden beide m. Gastrocnemii des Frosches freigelegt, worauf jeder einzelne derselben in ein besonderes Gläschen gelegt wurde. Das erste Gläschen wurde mit Ringerscher Lösung, das zweite hingegen mit einer physiologischen Kochsalzlösung gefüllt. In beiden Gläschen wurde ein und dieselbe Resorcinkonzentration (1 : 1000) geschaffen. Hierbei traten Zusammenziehungen früher bei jenem Muskel auf, der sich im zweiten Gläschen befand. Es ist bekannt, daß bei in einer physiologischen Kochsalzlösung gehaltenen Zellen die Permeabilität der Membranen immer größer ist als bei Zellen, die sich in einer Ringerlösung befinden. Daher zwingen uns diese Versuche zu der Annahme, daß der Beginn der zur Untersuchung stehenden Wirkung des Resorcins vom Zustande der Permeabilität der Muskelmembranen abhängt. Die vorstehenden Ausführungen lassen die Annahme zu, daß das Resorcin erst dann Muskelzusammenziehungen der quergestreiften Muskulatur hervorruft, wenn es sich nach erfolgtem Durchdringen der Muskelmembrane in einer hierfür genügenden Konzentration innerhalb der Zelle angesammelt hat.

Abb. 3. Wirkung des Hydrochinons 1 : 5000 in Ringerlösung am isolierten m. Gastrocnemius von Rana temporaria. a) Die Lösung ist 4 Stunden vor Beginn des Versuchs bereitet worden.

Wirkung einiger anderer Benzolderivate.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß Resorcin Zusammenziehungen der quergestreiften Muskulatur hervorruft, erschien es natürlich, in dieser Hinsicht auch die Wirkung anderer Stoffe der Benzolgruppe zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde Hydrochinon untersucht, und dabei erwies es sich, daß frisch hergestellte Lösungen desselben in Ringerlösung in der Konzentration 1 : 5000 ebenfalls Zusammenziehungen des Wadenmuskels des Frosches hervorrufen. Diese Zusammenziehungen sind völlig identisch mit den oben beschriebenen, die bei der Einwirkung von Resorcin auf den Muskel entstehen. Die Dauer der Kontraktionsperiode des Muskels bei Einwirkung von Hydrochinon auf denselben ist geringer als bei Anwendung entsprechender Konzentrationen von Resorcin. Verhältnismäßig bald nach

Beginn hören die Zusammenziehungen wieder auf und der Muskel geht allmählich in den Zustand der Kontraktur über. Bei Anwendung einer bereits oxydierten Hydrochinonlösung (was aus der Veränderung der Farbe der Lösung ersichtlich ist, die dabei rötlich wird), gelingt es nicht, Zusammenziehungen des Muskels zu erhalten, der in diesem Falle in den Zustand der Kontraktur übergeht, wie aus der beigegebenen Abb. 3 zu ersehen ist.

Hier muß auch jener Versuche erwähnt werden, die mittels Phenol ausgeführt werden. Bei der Wirkung von Phenol in der Konzentration von 1 : 5000 auf einen freigelegten m. Gastrocnemius des Frosches gelang es nicht selten, kurzdauernde Zuckungen dieses Muskels hervorzurufen. Obgleich die Versuche mit Phenol noch weiter fortgesetzt werden müssen,

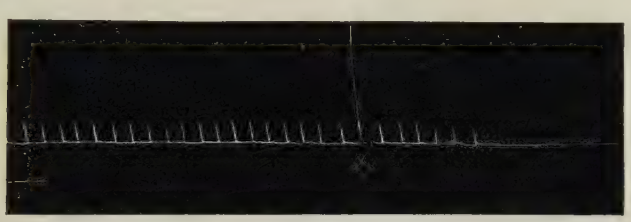


Abb. 4. Die Wirkung des Resorcins 1 : 1000 in Ringerlösung am isolierten m. Gastrocnemius von Rana temporaria. Der m. Gastrocnemius befindet sich in einem mit 50 ccm der erwähnten Lösung gefüllten Gläschen. Bei × sind dem Gläschen 2 ccm einer 5%igen Phenollösung beigefügt. Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

berechtigt doch das bereits vorliegende Material in gewissem Maße zur Annahme, daß schwache Konzentrationen dieses Giftes Zusammenziehungen des quergestreiften Muskels hervorrufen können, während stärkere Konzentrationen desselben diese Zusammenziehungen zu unterdrücken vermögen. Dieser letztere Umstand beruht auf meiner Beobachtung, wonach durch die Wirkung von Resorcin hervorgerufene Zusammenziehungen des M. gastrocnemii des Frosches zum Stillstand gebracht werden können, und zwar durch Bearbeitung des Muskels mit Phenol in einer Konzentration von 1 : 500 (Abb. 4).

Über die Bedeutung der unmittelbaren Wirkung des Resorcins auf die quergestreifte Muskulatur im durch Resorcin hervorgerufenen Vergiftungsbilde des Frosches.

In Fällen der Vergiftung des Frosches mit Resorcin treten bei dem Tiere Krämpfe auf. Diese letzteren wurden bisher ausschließlich als Folge der Wirkung des Giftes auf das Zentralnervensystem betrachtet. Nachdem jedoch von uns festgestellt worden ist, daß Resorcin Muskelzusammenziehungen hervorzurufen vermag, auch ohne daß das Zentralnervensystem daran beteiligt ist, entsteht die Frage, ob nicht diese Krämpfe, wenigstens teilweise, von der unmittelbaren Einwirkung des Giftes auf die quergestreifte Muskulatur abhängen.

Zwecks Klarstellung dieser Frage wurde das wohlbekannte Verfahren von Claude Bernard angewandt: an einer der Hinterpfoten des Frosches wurde der N. ischiadicus in der Hüftgegend durchschnitten, und zwar unter Erhalten der humoralen Verbindungen der Pfote mit dem Körper des Tieres; an der anderen Pfote wurden die Gefäße unterbunden, während der Nerv unangetastet blieb. Hierauf wurden in den Lymphsack des Frosches 0,5 ccm einer 1%igen Resorcinlösung eingeführt. In kurzer Zeit traten beim Frosche Krämpfe auf, die sich auf die Pfote erstreckten, bei der die Nervenverbindung mit dem Körper erhalten geblieben, die humorale Verbindung jedoch unterbrochen worden war. Die Pfote mit der erhalten gebliebenen humoralen Verbindung und dem durchschnittenen Nerv verharrte anfänglich im Zustande der Ruhe; nach einiger Zeit jedoch traten auch bei ihr Zusammenziehungen auf. An der Pfote mit der erhalten gebliebenen Nervenverbindung wurden hauptsächlich tonische Krämpfe beobachtet, während die Zusammenziehungen an der Pfote mit der intakten humoralen Verbindung den Charakter klonischer Krämpfe aufwiesen. Nach Durchtrennung des Nervs an der ersteren Pfote hörten die Krämpfe vollständig auf, während an der zweiten Pfote Zusammenziehungen auch noch nach völliger Abtrennung derselben vom Körper des Tieres zu beobachten waren. Die angeführten Versuche zeigen, daß die beim Frosche bei Resorcinvergiftung auftretenden Krämpfe komplizierter Natur sind und daß als Angriffspunkte für die Wirkung sowohl das Zentralnervensystem als auch direkt die Muskulatur des Frosches in Betracht kommen.

Besprechung der Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit habe ich gezeigt, daß Resorcin auch dann Zusammenziehungen des quergestreiften Muskels des Frosches hervorzurufen vermag, wenn er isoliert und in eine Ringerlösung gebracht ist. Eben dieser letztere Umstand, d. h. die Möglichkeit, einen Effekt auch bei Eintauchen des Muskels in die Ringerlösung zu erhalten, unterscheidet die hier der Untersuchung unterliegende Erscheinung von den Zusammenziehungen des M. Sartorii, die J. Loeb nach Eintauchen desselben in iso- und hypertonische Lösungen von NaCl erhielt. Nach der Annahme von Loeb entstehen die Muskelzusammenziehungen beim Eintauchen des M. Sartorii in eine physiologische Kochsalzlösung dadurch, daß innerhalb der Zelle ein Prävalieren der Natriionen über die Ca-Ionen eintritt, und zwar nach Diffusion der letzteren aus der Zelle in die äußere Lösung. Die von uns untersuchten Zusammenziehungen des Muskels unter der Einwirkung von Resorcin sind wohl nur schwer durch eine Störung des Ionengleichgewichts zwischen den ein- und zweiwertigen Ionen innerhalb der Muskelzelle zu erklären.

Weiter ist festgestellt worden, daß eine vorausgegangene Curarisierung bei darauffolgender Einwirkung von Resorcin Muskelzusammenziehungen

hindert, was zu der Annahme berechtigte, daß für dieses Gift als Angriffspunkt seiner Wirkung das Terminalplättchen des Nervs zu gelten hat. Dies ist zulässig ganz unabhängig davon, welcher Theorie der Einwirkung des Curare wir uns anschließen. Wenn wir uns auf den Standpunkt des Vorhandenseins einer rezeptiven Substanz stellen und mit Claude Bernard annehmen, daß das Curare auf eben diese Substanz einwirkt, so kann man sich vorstellen, daß das Resorcin, indem es den uns interessierenden Effekt hervorruft, als Angriffspunkt seiner Wirkung entweder den gleichen Punkt hat wie das Curare, oder aber einen mehr zentral gelegenen Punkt, d. h. das Terminalplättchen des Nervs. Stellt man sich jedoch auf den Standpunkt, den L. Lapicque vertritt, der die Existenz einer rezeptiven Substanz verneint und der die Wirkung des Curare damit erklärt, daß das letztere Störungen des Isochronismus zwischen Nerv und Muskel hervorruft und eben dadurch die Übertragung der im Nerv entstehenden Impulse auf den Muskel hindert, dann muß als Angriffspunkt für die Wirkung des Resorcins das Terminalplättchen des Nervs angesehen werden.

Die Frage, welcher Punkt als Angriffspunkt für die Wirkung des Resorcins zu gelten habe — das Terminalplättchen des Nervs, oder aber die rezeptive Substanz —, ist in der vorliegenden Arbeit nicht aufgeworfen worden, und die Lösung derselben steht als selbständiges Thema einer experimentellen Untersuchung in Aussicht.

In seiner unmittelbaren Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur erinnert das Resorcin an die Wirkung des salzsauern Guanidins[5]. Letzteres ruft ebenso wie das Resorcin Zusammenziehungen des freigelegten, in eine Ringerlösung gebrachten m. Gastrocnemii des Frosches hervor; die Wirkung des Guanidins auf den Muskel tritt im Falle einer vorhergegangenen Bearbeitung des letzteren mit Curare nicht ein und eine gesteigerte Konzentration von $CaCl_2$ in der Ringerlösung hindert das Auftreten der Wirkung des Guanidins auf den Muskel. Zwischen der Wirkung des Guanidins und der von uns untersuchten Wirkung des Resorcins auf den Muskel kann auch die folgende Analogie gezogen werden: Guanidin ruft Zusammenziehungen des m. Gastrocnemii des Frosches in Konzentrationen von 1 : 2000—1 : 5000 hervor, d. h. in Konzentrationen, die jenen sehr nahe kommen, die von mir bei der Einwirkung von Resorcin auf den gleichen Muskels benutzt wurden. Der Kurvenverlauf der Muskelzusammenziehungen unter der Einwirkung von Guanidin erinnert in bedeutendem Maße an die von mir bei der Anwendung von Resorcin erhaltene Kurve. Diese Analogie der Wirkung bei diesen beiden ihrer chemischen Natur nach so verschiedenartigen Stoffen verdient an sich ein gewisses Interesse und dient möglicherweise als Hinweis darauf, daß die Wirkung des Guanidins und des Resorcins auf den Muskel nicht nur von den chemischen, sondern auch von den physikalisch-

[5] Zunz: Eléments de Pharmacodynamie spéciale **2** (1933): „Substances hypoglycémiantes".

chemischen Eigenschaften dieser Stoffe abhängt. Diese letztere Annahme bedarf jedoch selbstverständlich einer entsprechenden experimentellen Begründung.

Schlußfolgerungen.

1. Eine Resorcinlösung in Ringerlösung in einer Konzentration von 1 : 1000—1 : 5000 ruft krampfartige Zusammenziehungen des vom Organismus abgetrennten und in diese Lösung gebrachten Wadenmuskels des Frosches vor.

2. Diese Muskelzusammenziehungen treten nicht auf bei der Einwirkung von Resorcin auf den Muskel nach vorhergegangener Bearbeitung desselben mit Curare in einer Konzentration, die eine Lähmung der Nervenenden (des rezeptiven Stoffes) im Muskel hervorruft.

3. Eine vier- bis sechsmalige Erhöhung der Konzentration von $CaCl$ in der Ringerlösung hindert das Auftreten der Wirkung des Resorcins auf den Muskel, während der Ersatz der Ringerlösung durch eine physiologische Kochsalzlösung das frühere Eintreten des Effektes der Einwirkung des Resorcins begünstigt.

4. Die beim Frosche bei seiner Vergiftung mit Resorcin auftretenden Krämpfe sind zum Teil von der unmittelbaren Wirkung des Giftes auf die quergestreifte Muskulatur abhängig.

5. Frisch hergestellte Hydrochinonlösungen in Ringerlösung in einer Konzentration von 1 : 5000 rufen gleichfalls Zusammenziehungen des Wadenzwillingsmuskels des Frosches hervor, während oxydierte Lösungen dieses Giftes eine Kontraktur des Muskels zur Folge haben.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Komenský-Universität in Bratislava ČSR.
(Vorstand: Prof. Dr. B. Polák.)

Über die Toxizität und die Resorption des Digilanid.

Von

Franz Švec.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. VI. 1935.)

Stoll und Kreis[1] stellten fest, daß in den Blättern der Digitalis lanata drei genuine Glykoside, Digilanid A, B, C enthalten sind. Sie isolierten, nach einem neuen Verfahren, ein isomorphes kristallisiertes Glykosidgemisch, das Digilanid, das aus den obenerwähnten drei Komponenten besteht.

Rothlin[2] untersuchte eingehend die pharmakologischen Eigenschaften der drei Glykoside, wie auch des ganzen Präparates, über dessen klinische Wirkung bereits von mehreren Seiten geschrieben wurde. Bei den klinischen Erfahrungen, über die an anderer Stelle referiert wird, muß die günstige Wirkung der Applikation per os besonders hervorgehoben werden.

Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, die enterale Resorption des Digilanids und somit die Digitalisresorption überhaupt zu untersuchen.

Methodik.

Die Versuche wurden an 90 ausgewachsenen Katzen durchgeführt. Das Digilanid wurde teils von den „Sandoz"-Werken zur Verfügung gestellt, teils, um verschiedene Erzeugungsserien zu erproben, im Detaileinkauf erworben. In der ersten Versuchsserie wurde der Titrationswert des Digilanid an 7 Katzen nach der Methode Hatcher-Magnus[3] ermittelt.

Das Digilanid wurde 1 : 40000 verdünnt in die V. jugularis infundiert. Die Lösung wurde durch geeignete Vorrichtungen konstant auf Körpertemperatur erhalten. Die Titration wurde jedesmal beim ersten Aussetzen des Herzschlages beendet. Nach der Titration wurden alle Tiere seziert, und jene Fälle ausgeschaltet, bei denen der Befund fortgeschrittene Krankheit oder Gravidität ergab. Nach Hatcher-Magnus beträgt die Titrationsdauer 30—40 Minuten. Ich wählte daher eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,7 mg/kg/Stunden.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß bei sieben Versuchen als tödliche Minimaldosis (d. l. m.) 0,3754 mg/kg ermittelt wurde. Diese Werte stimmen mit den Angaben Rothlins d. l. m. 0,34 mg/kg überein. Die Differenz von + 7% ist Methodenfehlern zuzuschreiben.

---

[1] Stoll, A. u. W. Kreis: Münch. med. Wschr. **19**, 723 (1933); Helv. Chem. Acta **16**, 1049 (1933). — [2] Rothlin, E.: Münch. med. Wschr. **19**, 726 (1933); Helv. med. Acta **1**, 460 (1934). — [3] Magnus u. de Lind van Wijngaarden: Arch. f. exper. Path. **113**, 40 (1926); **114**, 21 (1926).

Fromherz und Welsch[4] haben bewiesen, daß die Hatchersche d. l. m. in Wirklichkeit nicht der tödlichen Minimaldosis entspricht. Weiter stellten Bauer und Fromherz[5] in umfangreichen Versuchen fest, daß z. B. 50% der Hatcherschen Dosis Digitoxin bei der Hälfte der Versuchstiere in einigen Stunden, bei allen in 14 Tagen tödlich wirkt. Diese Spätwirkung kann weder durch Freiwerden extrakardial gebundenen Digitoxins, noch nach der Voraussetzung Hatchers durch Bindung des Digitoxins an den Herzmuskel erklärt werden, sondern durch sekundäre Beschädigung des Herzmuskels, welche sich einige Tage nach der Digitalisbindung einstellt[6,7].

Tabelle 1. Dos. let. Digilanid nach Hatcher Inf. 0,7 mg/kg/Stunden.

Versuch Nr.	Katze Gewicht in g	Infusionsdauer	Verbrauch in mg	Dosis in mg/kg
1	2676	34	1,0880	0,4069
2	2389	34	0,9700	0,4060
3	3929	33	1,5323	0,3903
4	3348	29	1,1259	0,3363
5	3243	31	1,1749	0,3623
6	2895	29	0,9900	0,3419
7	3174	32	1,2208	0,3846
	Mittel:	31	Mittel:	0,3754

In der folgenden Versuchsserie prüfte ich die Toxizität des Digilanids in zeitloser Beobachtung. Diese Versuche wurden ausgeführt, indem die Digilanidmenge 1 : 10000 in der Zeit von 3—5 Minuten in die V. jugularis injiziert wurde.

Tabelle 2. Intravenös let. Dosis Digilanid bei zeitloser Beobachtung.

Versuch Nr.	Katze Gewicht in g	Dosis in mg/kg	% der Hatcherdosis	Tot bzw. lebend nach	Versuch Nr.	Katze Gewicht in g	Dosis in mg/kg	% der Hatcherdosis	Tot bzw. lebend nach
54	2600	0,200	53,2	* 4 Tagen	60	2848	0,270	71,9	† 3 Std.
55	2617	0,200	53,2	* 3 „	61	3256	0,280	74,6	† 3 Std.
56	2970	0,222	59,1	* 5 „	62	2340	0,285	75,9	† 30 Min.
57	1945	0,250	66,5	* 8 „	63	2736	0,290	77,2	† 1 Std.
58	3100	0,260	69,2	† 2 „	64	3015	0,300	79,9	† 15 Min.
59	2734	0,270	71,9	† 2 „					

Tabelle 2 zeigt, daß bei zeitloser Beobachtung zum Töten eines Versuchstieres die Menge von 70% der Hatcherschen Dosis genügt. Bestimmen wir den Kumulationsgrad nach Bauer und Fromherz durch den Abstand zwischen der Hatcherschen Infusionsdosis (Tabelle 1) und der Digilanidmenge, welche in unbegrenzter Beobachtungszeit tötet (Tabelle 2), reiht sich das Digilanid in der Serie der Digitalisglykoside zum Digitoxin, wie Rothlin und neuestens Heubner und Nyáry[8] an Ratten bewiesen haben.

[4] Fromherz, K. u. A. Welsch: Arch. f. exper. Path. **161**, 266 (1931). — [5] Bauer, H. u. K. Fromherz: Klin. Wschr. **974**, (1933); Arch. f. exper. Path. **172**, 693 (1933). — [6] Bauer, H.: Ebenda **172**, 699 (1933); **176**, 65 (1934). — [7] Büchner, F.: Ebenda **59**, 176 (1934). — [8] Heubner, W. u. A. v. Nyáry: Ebenda **177**, 61 (1934).

Resorption.

Für die praktische Verwendung ist auch die therapeutische Wirkung der Digitalispräparate bei Verabreichung per os wichtig. Um eine therapeutische oder toxische Wirkung per os zu erreichen, ist eine größere Menge Digitalis notwendig als bei der intravenösen Injektion. In der Literatur finden sich verhältnismäßig wenig Arbeiten über die Resorption der Digitalisglykoside. Issekutz[9] stellte an Katzen bei direkter Einführung der Versuchsstoffe in das Duodenum, fest, daß von Digitoxin und Digalen schon die doppelte Hatchermenge, von Digipurat, Adigan die drei- bis vierfache, dagegen von Infus Fol. Digitalis erst die achtfache Hatchermenge tödlich wirkt. Über die Resorption der einzelnen Digitalisglykoside und Genine stellten Fromherz und Welsch an dekapitierten Katzen Versuche an. Sie stellten im Vergleich zur Hatchermenge fest, daß einige Digitalisstoffe (Digitoxin, Gitalin) oral stärker wirken als intravenös. Nyáry[10] injizierte in das am Pylorus unterbundene Duodenum der Katzen tödliche Hatchermengen und stellte mittels Hatcherschen Titrationsmethode nach 3 und 6 Stunden die tödliche Zusatzdose fest. Die resorbierte Digitalismenge ergab sich aus der Differenz der Duodenal und Zusatzdosis. Bei Abschluß meiner Versuche veröffentlichen Ludwig und Schneider[11] ihre klinischen und experimentellen Ergebnisse, über die Wirkung des Scilloral per os. Im experimentellen Teil brachten sie eine 5—10—50fache Hatcherdosis in das Duodenum der Katzen. Sie ermittelten als mittlere enteral tödlich wirkende Dosis die fünffache Hatchermenge. Somit stellten sie das Verhältnis der intravenös zur enteral tödlichen Dosis mit 1 : 5 fest.

Im Gegensatz zu den vorerwähnten Autoren ermittelte ich bei meinen eigenen Experimenten zuerst die kleinste Digilanidmenge, welche bei zeitloser Beobachtung enteral das Herz zum Stillstand bringt. Meines Erachtens nach ist diese Methode zur Ermittlung des Wirkungskoeffizienten per os/intravenös die vorteilhafteste. Das Digilanid durch die Sonde in den Magen zu bringen, erwies sich infolge starker Brechwirkung als gegenstandslos. Um so berechtigter war das Einführen des Digilanid direkt in das Duodenum, da Gottlieb und Ogawa[12] bewiesen hatten, daß Digitalis erst im Dünndarm resorbiert wird.

Die Versuche wurden folgendermaßen ausgeführt: In leichter Äther- oder Urethannarkose (1 g pro kg), bei einigen Tieren in Lokalanästhesie wurde die Bauchhöhle geöffnet. Bei einem Teil der Versuche war das Duodenum mit einem Faden vom Magen getrennt, beim anderen Teil war das Duodenum nicht abgetrennt, aber die Tiere wurden 1—2 Stunden am Operationstisch belassen, um das sofortige Erbrechen zu verhindern. In allen Fällen wurde das Digilanid mit dünnen Nadeln in das Duodenum injiziert.

---

[9] Issekutz, B.: Biochem. Zentralh. **20**, 316 (1918). — [10] Nyáry, A. v.: Arch. f. exper. Path. **165**, 432 (1932). — [11] Ludwig, W. u. F. Schneider: Klin. Wschr. **150** (1935). — [12] Gottlieb, R.: u. S. Ogawa: Münch. med. Wschr. **43** (1912).

Tabelle 3. Enterale Toxizität des Digilanids bei zeitloser Beobachtung.

Versuch Nr.	Katze Gewicht in g	Dosis in mg/kg	% der inf. Dosis	Anästhesie	Duodenum	Erscheinungen	Tot bzw. lebend nach
8	3600	0,347	92,4	lokal Percain	—	wiederholt Erbrechen	† 3 Tagen
9	2700	0,370	98,0	„ „	—	Gewichtsverlust schlecht erholt	* 8 „
10	2957	0,380	101,2	„ „	—	3 Tagen Anorexie, Pulsirregularität	* 10 „
11	3270	0,390	103,8	Urethan	—	plötzlicher Herztod	† 8 „
12	3645	0,397	105,7	lokal Tutocain	—	Pulsverlangsamung	† 2 „
13	2610	0,400	106,5	Äther	Ligatur	Herzschwäche	† 4 „
14	2608	0,400	106,5	lokal Percain	—	Erbrechen, Anorexie	* 9 „
15	1785	0,410	109,2	„ „	—	Erbrechen, Bradycardie	* 7 „
16	1700	0,430	114,5	Urethan	—	plötzlicher Herztod	† 5 „
17	4520	0,470	125,1	lokal Percain	—	2 Tagen Irregularität	* 7 „
18	2434	0,500	133,1	„ Tutocain	Ligatur	Dyspnoe	† 15 „
19	4406	0,500	133,1	„ Percain	—	Abmagerung	* 10 „
20	2700	0,550	146,5	Äther	Ligatur	immer liegt Dyspnoe	† 2 „
21	2670	0,590	157,1	„	„	Pulsirregularität	† 4 „
22	3382	0,600	162,4	Urethan	„	Krämpfe, Herzschwäche	† 2 „
23	3440	0,600	162,4	lokal Percain	—	liegt, Erbrechen	† 2 „
24	2160	0,600	162,4	„ „	—	Dyspnoe, akuter Tod	† 2 „
25	3615	0,600	162,4	„ Tutocain	–	typischer Herztod	† 1,5 „

Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich, wirken bei zeitloser Beobachtung schon die Hatcher-Magnus-Mengen enteral in den meisten Fällen tödlich, aber in längerer Zeitdauer als 30 Minuten. Schon daraus ist die außergewöhnlich gründliche Resorption des Digilanid ersichtlich. Einige Versuchstiere überlebten selbst eine Dosis von 0,5 mg/kg. Diese Tiere magerten stark ab, es stellten sich Speichelfluß, Dyspnoe und häufiges Erbrechen ein; weiter ließen sich Herz- und Zirkulationsstörungen, unregelmäßiger Puls, Extrasystolen usw. beobachten. Die ersten 4—6 Tage verweigerten sie gewöhnlich überhaupt jede Nahrungsaufnahme. Die in jedem Falle tödlich wirkende Digilaniddosis war 0,6 mg/kg. In der nächstfolgenden Versuchsserie wurde daher intraduodenal immer 0,6 mg/kg injiziert.

Durch Vergleich der Ergebnisse aus Tabelle 3 und 1 läßt sich feststellen, daß die Enteraltoxizität 162% und der Wirkungskoeffizient per os/intravenös 1,62 beträgt. Da die enterale Digilanidtoxizität bei zeit-

loser Beobachtung untersucht wurde, ist es zur genaueren Bestimmung des Resorptionskoeffizienten notwendig, auch die Ergebnisse der Tabelle 2 (d. l. m. intravenös zeitlos) zum Vergleich heranzuziehen. Auf diese Werte berechnet, beträgt der Wirkungskoeffizient 2,03, d. h. die enteral tödliche Minimaldosis entspricht der doppelten venösen Dosis.

Bei weiteren Versuchen ermittelte ich die Resorption des Digilanids nach 2, 4, 6, 8 usw. Stunden, bei der vorerwähnten Duodenaldosis 0,6 mg/kg.

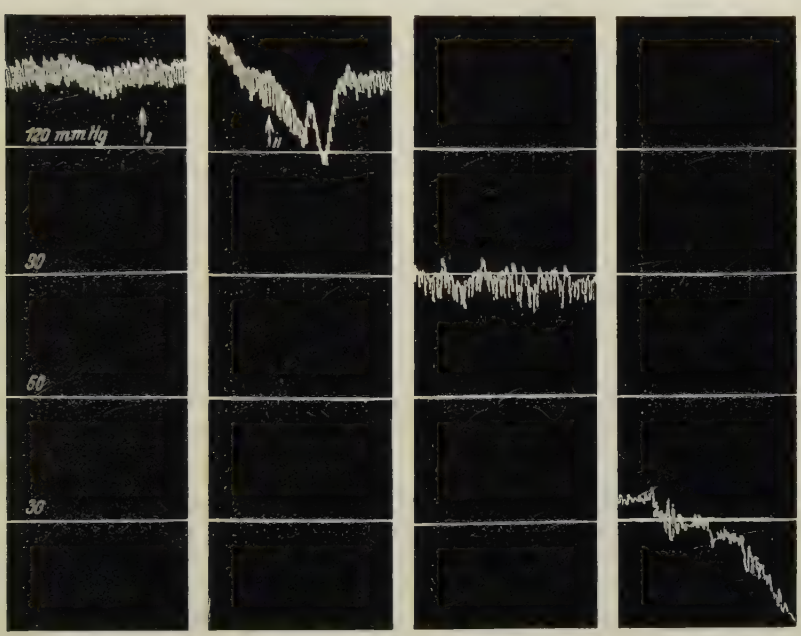


Abb. 1. Blutdruck der Katze. a = normal, ↑ Injektion 0,6 mg/kg in das Duodenum; b = nach 4 Std. ↑ Beginn der Infusion nach Hatcher; c = 14 Min., d = 25 Min. nach Beginn der Infusion.

Die Bauchhöhle wurde in Ätherrausch oder Lokalanästhesie geöffnet, der Magen vom Duodenum durch eine Ligatur getrennt und in letzteres 0,6 mg/kg Digilanid injiziert. Nach 2, 4, 6 usw. Stunden wurde in die V. jugularis (loc. anaesth.) Digilanid 1 : 40000 in 0,7 mg/kg/Stunden Geschwindigkeit bis zum Stillstand des Herzens infundiert (Abb. 1).

Aus der Differenz der intravenösen Hatchermenge und der benötigten Zusatzdosis ergibt sich der Anteil des resorbierten Digilanids. In den Rubriken 4, 5, 6 sind die Zusatzdosen, in Rubrik 7 der Prozentsatz des resorbierten Digilanids angegeben. Es ist klar, daß wir auf diese Weise keinen absoluten, sondern einen relativen Maßstab über die Resorptionsmenge des Digilanids erzielen. Meine Versuche unterscheiden sich von denen Nyárys dadurch, daß Nyáry Hatchermengen in das Duodenum injizierte,

Tabelle 4. Enterale Resorption des Digilanids. Duodenaldosis 0,6 mg/kg.

Versuch Nr.	Katze Gewicht in g	Intravenöse Zusatzdosis nach Std.	mg	mg/kg	% der Hatcherdosis	% der resorbierten Hatchermenge	Mittelwert in %
34	3040	2	1,0725	0,3527	93,9	6,1	6,8
35	2402	2	0,8350	0,3476	92,5	7,5	
36	2794	4	0,9425	0,3373	89,8	10,2	12,4
37	3000	4	0,9606	0,3202	85,3	14,7	
38	2515	6	0,7950	0,3161	84,1	15,9	26,8
39	2010	6	0,5100	0,2537	67,5	32,2	
40	2826	6	0,7200	0,2547	67,8	32,2	
41	2500	8	0,3150	0,1260	33,5	66,5	58,1
42	2576	8	0,3750	0,1455	38,7	61,3	
43	2105	8	0,4200	0,2001	53,3	46,7	
44	1855	8	—	—	—	100	
45	1875	10	0,2875	0,1533	40,8	59,2	62,2
46	2360	10	0,3072	0,1302	34,7	65,3	
47	2140	14	0,2300	0,1074	28,6	71,4	73,8
48	2425	14	0,2157	0,0889	23,7	76,3	
49	2695	24	0,6450	0,2393	63,7	36,3	46,2
50	2677	24	0,4625	0,1727	46,0	54,0	
51	3095	24	0,6025	0,1945	51,8	48,2	
52	3100	48	0,7375	0,2379	63,4	36,6	43,1
53	3236	48	0,6109	0,1888	50,3	49,7	

die Resorption während nur 3—6 Stunden verfolgte, wogegen wir die enteral tödliche Minimaldosis verabreichten und den resorbierten Anteil nach 2, 4, 6, 8 usw. Stunden bestimmten. Aus der Tabelle geht hervor, daß der Prozentsatz des resorbierten Digilanids rasch ansteigt. In 14 Stunden ist fast dreiviertel der tödlichen Dosis resorbiert. Nach 24—48 Stunden steigt aber die Zusatzdose, obzwar man, infolge der fortgeschrittenen Vergiftung der Versuchstiere, eine Abnahme derselben erwarten würde. Dieses Ansteigen der Zusatzdose läßt sich dadurch erklären, daß das resorbierte Digilanid nach 24—48 Stunden bereits teilweise bzw. vollkommen ausgeschieden wurde, was Bauer und Fromherz von den übrigen Digitalisstoffen behaupten.

Die Zusatzdosis erreicht aber nur sehr selten den vollen Hatcherschen Titrationswert, da das Herz auf neue Digilanidmengen sehr empfindlich ist.

Diese Empfindlichkeit ist eine Folge der Kumulation des resorbierten Digilanids. Bis vor kurzem wurde die Kumulation als eine reversible Funktionsänderung angesehen. Es zeigte sich aber, daß Digitalisstoffe irreparable anatomische Veränderungen der Herzmuskelsubstanz, Degeneration und vom 3. Tage an auch Nekroseherde verursachen, die wahrscheinlich infolge Störung der Koronarzirkulation entstehen. Die anatomischen Veränderungen lassen sich erst nach Ausscheidung des verabreichten Digitalisstoffes beobachten. Die Zunahme der Zusatzdose, 24—48 Stunden nach der Intraduodenalinjektion, läßt sich daher dadurch erklären, daß das resorbierte Digilanid bereits ausgeschieden wurde; der

Umstand, daß die Tiere trotzdem eingehen, ist durch die irreparablen, durch Kumulation hervorgerufenen Veränderungen erklärlich, die durch morphologische Schädigungen der Herzmuskelsubstanz charakterisiert sind.

Schlußfolgerung.

Es wurde bewiesen, daß die d. l. m. Digilanid nach der Hatcher-Magnusschen Methode 0,3754 mg/kg beträgt und daß bei zeitloser Beobachtung 70% der Hatcherschen Dosis tödlich wirken.

Es wurde festgestellt, daß die enteral tödliche Dosis 0,6 mg/kg, der Wirkungskoeffizient per os/intravenös 2,03 beträgt, d. h. die enteral tödliche Minimaldosis entspricht der doppelten tödlichen venösen Dosis.

Es wurde bewiesen, daß in 14 Stunden dreiviertel der tödlichen Digilanidmenge vom Darmtrakt resorbiert wird.

Es wurde auf einem anderen Wege die neue Auffassung der Digitaliskumulation von Fromherz und seinen Mitarbeitern bestätigt.

Aus der Medizinischen Klinik der Tëikoku-Medizinischen und Pharmazeutischen Hochschule für Frauen, Tokio. (Dir.: Prof. Dr. S. Nukada.)

Experimentelle Untersuchungen über die Einflüsse einer minimalen Menge von Heterobakterien auf das Fieber durch Colibazillen.

Von

S. Nukada und S. Otsuki.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. VI. 1935.)

Die parenterale Verabreichung von Heterobakterien, Sera u. a. wird im allgemeinen unter den Namen Proteinkörpertherapie zusammengefaßt. Nukada und seine Schüler[1 2 3 4 5 6] haben aber nachgewiesen, daß die Resistenz gegen Infektionen, wie Pneumokokken-, Typhusbazillen-, Streptokokkeninfektion u. a., nach Immunisierung mit Heterobakterien ziemlich deutliche Veränderung je nach der Art der betreffenden Heterobakterien zeigt, und daß eine minimale Menge von Heterobakterien, die auf die Resistenz steigernd wirken, das Fieber herabdrückend beeinflußt, während eine minimale Menge von solchen, die auf die Resistenz vermindernd wirken, dasselbe noch mehr entflammen.

Die Resistenz der mit Heterobakterien immunisierten Tiere ist auch gegen die Colibazilleninfektion untersucht worden. Nukada und Fujii[7] haben nachgewiesen, daß die Resistenz gegen tödliche Colibazilleninfektion nach Immunisierung mit Proteus- oder Pyocyaneusbazillen im allgemeinen steigt, während sie nach der mit Staphylo- oder Pneumokokken sinkt. Es war nun die Aufgabe dieser Untersuchungen, die Frage zu erklären, wie eine minimale Menge von Proteusbazillen, Pyocyaneusbazillen, Staphylokokken oder Pneumokokken das Fieber durch Colibazillen beeinflusse.

Zur Erforschung der Temperatur dienten insgesamt 76 männliche, weißliche Kaninchen von ungefähr 1800 g Körpergewicht. Die Versuche bestehen aus zwei Reihen. Bei jedem Versuch wurden die Tiere in Gruppen von je zwei geteilt.

In der einen Versuchsreihe wurden jeder Gruppe von Kaninchen vorläufig 0,02 mg pro Kilogramm Körpergewicht Proteusbazillen, Pyocyaneusbazillen, Staphylokokken oder Pneumokokken als Vakzine (0,1 mg in 1 ccm) intravenös injiziert, wodurch die Körpertemperatur fast unbeeinflußt blieb. Am nächsten Tage, 24 Stunden nach der Vorbehandlung, wurden wieder

---

[1] Nukada, S. u. Y. Kako: Z. Immunforsch. Orig. **67**, 83 (1930). — [2] Nukada, S. u. S. Arifuku: Ebenda **70**, 1 (1931). — [3] Otsuki, S.: Ebenda **74**, 249 (1932). — [4] Nukada, S. u. S. Arifuku: Arch. f. exper. Path. **163**, 700 (1932). — [5] Nukada, S. u. S. Otsuki: Ebenda **166**, 290 (1932). — [6] Nukada, S. u. S. Otsuki: Ebenda **170**, 8 (1933). — [7] Nukada, S. u. K. Fujii: Z. Immunforsch. Orig. **79**, 287 (1933).

0,1 bzw. 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht Colibazillen als Vakzine (1 mg in 1 ccm) intravenös injiziert, und danach maßen wir alle 4 Stunden die Temperatur rektal. Die Zimmertemperatur war 15—22° C. Die Vakzinen wurden in gewöhnlicher Weise durch Sterilisierung mit Hitze (1 Stunde lang, 53° C) frisch hergestellt. Die Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Verhalten der Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge von Heterobakterien vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion abgetöteter Colibazillen.

Arten der zur Vorbehandlung verwandten Heterobakterien	Zahl der Kaninchen	Menge der Heterobakterien in mg pro kg	Menge der Colibazillen in mg pro kg	Verhalten der Körpertemperatur
Proteusbazillen . .	2	0,02	0,1	Sehr geringe Steigerung
	2	0,02	0,2	Leichtes, kurz dauerndes Fieber
Pyocyaneusbazillen	2	0,02	0,1	Geringe, sehr kurz dauernde Steigerung
	2	0,02	0,2	Leichtes, kurz dauerndes Fieber
Staphylokokken .	2	0,02	0,1	Leichtes, protrahiertes Fieber
	2	0,02	0,2	Mäßiges, „ „
Pneumokokken . .	2	0,02	0,1	Leichtes, „ „
	2	0,02	0,2	Mäßiges, „ „

Beispiele der Temperaturkurve sind in den Abb. 1, 2, 3 und 4 bezeichnet. Die Kurven in Abb. 1 und 2 zeigen den Verlauf der Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge Proteusbazillen vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,1 bzw. 0,2 mg pro Kilogramm abgetöteten

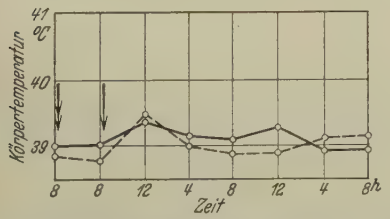


Abb. 1. Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge Proteusbazillen vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,1 mg pro kg abgetöteter Colibazillen. ⩔ Proteusbazillen 0,02 mg pro kg intravenös. ⩔ Colibazillen 0,1 mg pro kg intravenös.

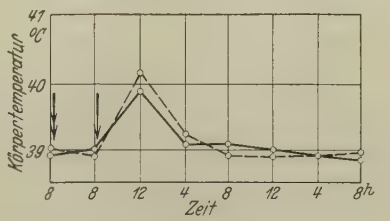


Abb. 2. Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge Proteusbazillen vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,2 mg pro kg abgetöteten Colibazillen. ⩔ Proteusbazillen 0,02 mg pro kg intravenös. ⩔ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös.

Colibazillen und die in Abb. 3 und 4 den Temperaturverlauf der mit einer minimalen Menge Staphylokokken vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,1 bzw. 0,2 mg pro Kilogramm abgetöteten Colibazillen. Die Temperaturkurven der mit Pyocyaneusbazillen oder Pneumokokken vorbehandelten Kaninchen sind nicht angegeben, da die Kurven der mit Pyocyaneusbazillen vorbehandelten Tiere mit den der mit

Proteusbazillen vorbehandelten und die der mit Pneumokokken vorbehandelten mit den der mit Staphylokokken vorbehandelten ganz identisch sind.

Die Ergebnisse der Versuche sind, wie aus der Tabelle 1 sowie Abb. 1, 2, 3 und 4 ersichtlich, die folgenden: Bei den mit minimaler Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen vorbehandelten Tieren tritt das Fieber nach der Injektion abgetöteter Colibazillen viel weniger deutlich auf als bei

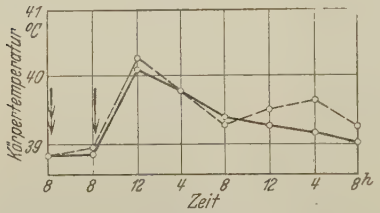


Abb. 3. Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge Staphylokokken vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,1 mg pro kg abgetöteten Colibazillen. ↓↓ Staphylokokken 0,02 mg pro kg intravenös. ↓ Colibazillen 0,1 mg pro kg intravenös.

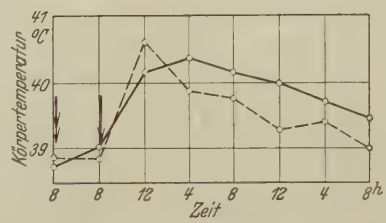


Abb. 4. Körpertemperatur der mit einer minimalen Menge Staphylokokken vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 0,2 mg pro kg abgetöteten Colibazillen. ↓↓ Staphylokokken 0,02 mg pro kg intravenös. ↓ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös.

den mit gleicher Menge von Staphylokokken oder Pneumokokken vorbehandelten.

In der anderen Versuchsreihe wurden vorläufig 0,2 mg pro Kilogramm abgetöteter Colibazillen den Kaninchen intravenös injiziert, wodurch das Fieber im höchsten Grade anzusteigen pflegte. 4 Stunden danach wurden minimale Mengen von abgetöteten Heterobakterien in steigender Weise, und zwar bei Proteusbazillen 0,005, 0,01, 0,02 und 0,05 mg, bei Pyocyaneus-

Tabelle 2. Einflüsse einer minimalen Menge von Heterobakterien auf das durch die intravenöse Injektion von abgetöteten Colibazillen erzeugte Fieber bei Kaninchen.

Arten der Heterobakterien	Zahl der Kaninchen	Menge der Hekterobakterien in mg pro kg	Einfluß auf das durch Colibazillen erzeugte Fieber
Proteusbazillen	2	0,005	Kein Einfluß
	2	0,01	Herabsetzend
	2	0,02	„
	2	0,05	Steigernd
Pyocyaneusbazillen	2	0,01	Kein Einfluß
	2	0,02	Herabsetzend
	2	0,05	„
	2	0,1	Steigernd
Staphylokokken	2	0,005	Kein Einfluß
	2	0,01	Steigernd
	2	0,02	„
Pneumokokken	2	0,005	Kein Einfluß
	2	0,01	Steigernd
	2	0,02	„

bazillen 0,01, 0,02, 0,05 und 0,1 mg, bei Staphylokokken und Pneumokokken 0,005, 0,01 und 0,02 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert. Die Temperatur wurde danach alle 4 Stunden rektal gemessen. Die Zimmertemperatur war 12—21° C. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 2 zu ersehen.

Zur Illustration dienen Abb. 5, 6, 7 und 8. In Abb. 5 ist die Wirkung einer minimalen Menge von Proteusbazillen, in Abb. 6 die von Pyocyaneusbazillen, in Abb. 7 die von Staphylokokken und in Abb. 8 die von Pneumokokken auf das Colibazillenfieber bezeichnet.

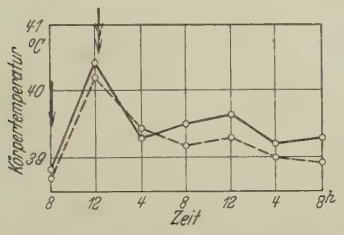


Abb. 5. Einfluß intravenöser Injektion von 0,02 mg pro kg abgetöteten Proteusbazillen auf das durch abgetötete Colibazillen erzeugte Fieber. ↓ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös. ↓ Proteusbazillen 0,02 mg pro kg intravenös.

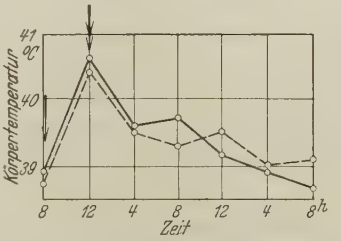


Abb. 6. Einfluß intravenöser Injektion von 0,02 mg pro kg abgetöteten Pyocyaneusbazillen auf das durch abgetötete Colibazillen erzeugte Fieber. ↓ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös. ↓ Pyocyaneusbazillen 0,02 mg pro kg intravenös.

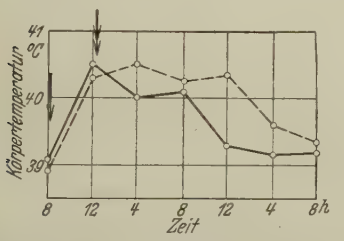


Abb. 7. Einfluß intravenöser Injektion von 0,02 mg pro kg abgetöteten Staphylokokken auf das durch abgetötete Colibazillen erzeugte Fieber. ↓ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös. ↓ Staphylokokken 0,02 mg pro kg intravenös.

Abb. 8. Einfluß intravenöser Injektion von 0,02 mg pro kg abgetöteten Pneumokokken auf das durch abgetötete Colibazillen erzeugte Fieber. ↓ Colibazillen 0,2 mg pro kg intravenös. ↓ Pneumokokken 0,02 mg pro kg intravenös.

Tabelle 2 sowie Abb. 5, 6, 7 und 8 zeigen, daß die minimale, eben wirksame Dosis von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen auf das durch Colibazillen erzeugte Fieber herabsetzend wirkt, während die von Staphylo- oder Pneumokokken dasselbe mehr steigernd beeinflußt. Daß sich hier die antipyretische Wirkung einer minimalen Menge (0,01—0,02 mg pro Kilogramm) von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen nicht auf die Begleiterscheinung des Kollapses bezieht, erhellt schon daraus, daß die etwas größere Dosis (0,05 mg pro Kilogramm) nicht mehr temperaturherabsetzend, sondern entflammend wirkt.

Endlich wurde die Stickstoffausscheidung im Harn der durch Colibazillen fiebernden Kaninchen bestimmt, die vor oder nach der Colibazilleninjektion mit einer minimalen Menge von Heterobakterien (Proteus-

bazillen, Pyocyaneusbazillen, Pneumokokken, Staphylokokken) behandelt wurden. Die Versuche sind an 16 männlichen Kaninchen angestellt worden.

In der ersten Versuchsreihe wurden vorläufig je 0,02 mg pro Kilogramm Körpergewicht Proteusbazillen, Pneumokokken, Pyocyaneusbazillen oder Staphylokokken als Vakzine intravenös injiziert und 24 Stunden danach jedem Tiere 0,2 mg pro Kilogramm Colibazillen als Vakzine wieder intravenös injiziert. Den Tieren wurde ungefähr 24 Stunden vor Colibazilleninjektion eine gewogene kleine Menge von gleicher Nahrung gegeben, und sie waren danach ganz nüchtern. Der Harn wurde je in der 12. Stunde gesammelt, und die Menge des Stickstoffes nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure durch die Kjeldahlsche Methode bestimmt. Ein Teil der Resultate ist aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3. Stickstoffgehalt im Harn der mit einer minimalen Menge von Proteusbazillen oder Pneumokokken vorbehandelten Kaninchen nach der Injektion von 0,2 mg pro Kilogramm abgetöteten Colibazillen.

Körpergewicht des Kaninchens in g:	Mit Proteusbazillen vorbehandelte Kaninchen				Mit Pneumokokken vorbehandelte Kaninchen			
	1840		1780		1730		1830	
Harn: Stunden	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg
Direkt vor Colibazillen-injektion (12-Stunden-harn)	20	462	25	585	18	446	17	530
24 Std. nach Colibazillen-injektion	41	**953**	38	**1030**	30	**1341**	50	**1518**
48 Std. nach Colibazillen-injektion	32	882	28	998	30	1003	27	977

Aus der obigen Tabelle 3 erhellt, daß die N-Ausscheidung im Harn nach der Colibazilleninjektion bei den mit einer minimalen Menge von Proteusbazillen vorbehandelten Kaninchen viel geringer ist als bei den mit Pneumokokken vorbehandelten. Bei den mit Pyocyaneusbazillen vorbehandelten Kaninchen war sie fast ebensoviel geringer im Vergleich mit den mit Staphylokokken vorbehandelten.

In der zweiten Versuchsreihe wurde vorläufig 0,2 mg pro Kilogramm Colibazillen als Vakzine intravenös injiziert und 4 Stunden danach je 0,02 mg pro Kilogramm Körpergewicht Proteusbazillen, Pneumokokken, Pyocyneusbazillen oder Staphylokokken als Vakzine intravenös injiziert. Den Tieren wurde wie bei der vorigen Versuchsreihe ungefähr 24 Stunden vor Colibazilleninjektion eine gewogene kleine Menge von gleicher Nahrung gegeben, und sie waren danach ganz nüchtern. Der Harn wurde auf die schon oben angegebene Weise behandelt. Ein Beispiel der Experimente ist aus der Tabelle 4 zu ersehen.

Tabelle 4 zeigt, daß der N-Gehalt im Harn der durch Colibazillen fiebernden Kaninchen bei Behandlung mit einer minimalen Menge von Pyocyaneusbazillen viel geringer ist als bei der mit Staphylokokken. Er war

Tabelle 4. Einfluß der Injektion von 0,02 mg pro Kilogramm abgetöteten Pyocyaneusbazillen oder Staphylokokken auf die N-Ausscheidung im Harn der durch Colibazillen fiebernden Kaninchen.

Körpergewicht des Kaninchens in g:	Mit Pyocyaneusbazillen behandelte Kaninchen				Mit Staphylokokken behandelte Kaninchen			
	2030		1770		1840		1800	
Harn: Stunden	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg	Harnmenge in ccm	N in mg
Direkt vor Colibazillen-injektion (12-Stunden-harn)	25	507	35	476	18	334	26	409
24 Std. nach Colibazillen-injektion	62	**951**	95	**959**	75	**1330**	60	**1258**
48 Std. nach Colibazillen-injektion	48	985	35	897	34	1037	40	952

fast ebensoviel geringer bei Behandlung mit Proteusbazillen im Vergleich mit den mit Pneumokokken behandelten.

Aus den obigen Resultaten kamen wir zum Schluß: Es handelt sich bei der das Colibazillenfieber unterdrückenden Wirkung einer minimalen Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen höchstwahrscheinlich um eine Umstimmung der Gewebszellen, wodurch diese vor Colibazillengift geschützt werden.

Schlußfolgerungen.

Wir haben die Einflüsse einer minimalen Menge von abgetöteten Proteusbazillen, Pyocyaneusbazillen, Pneumokokken und Staphylokokken auf das durch abgetötete Colibazillen zu erzeugende oder erzeugte Fieber an Kaninchen geprüft, da Nukada und Fujii[7], wie oben erwähnt, schon nachgewiesen haben, daß die Resistenz gegen tödliche Colibazilleninfektion nach Immunisierung mit Proteus- oder Pyocyaneusbazillen steigt, während sie nach der mit Pneumo- oder Staphylokokken sinkt. Die Ergebnisse waren folgende:

1. Bei den mit einer minimalen Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen vorbehandelten Tieren steigt die Temperatur nach der Injektion der Colibazillen viel weniger auf als bei den mit einer minimalen Menge von Pneumokokken oder Staphylokokken vorbehandelten.

2. Minimale Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen wirkt auf das durch Kolibazillen erzeugte Fieber herabsetzend, während die von Pneumo- oder Staphylokokken dasselbe mehr steigernd beeinflußt.

3. Die N-Ausscheidung im Harne der durch Colibazillen fiebernden Kaninchen ist bei den mit einer minimalen Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen behandelten Tieren geringer als bei den mit Pneumo- oder Staphylokokken behandelten.

4. Die Ursache der das Colibazillenfieber unterdrückenden Wirkung einer minimalen Menge von Proteus- oder Pyocyaneusbazillen ist höchstwahrscheinlich einer Umstimmung der Gewebszellen zuzuschreiben.

Aus der I. medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. H. Eppinger) und aus der I. Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. J. Meller) der Universität Wien.

Zur Wirkung von Pyrazolonderivaten auf die Gefäße.

Von

J. Böck, H. Kaunitz und H. Popper.

(Eingegangen am 12. VI. 1935.)

1. Einleitung und Fragestellung.

In letzter Zeit sind aus der Klinik Eppinger[1] [2] eine Reihe von Beobachtungen über die „seröse Entzündung" mitgeteilt worden; Eppinger bezeichnet damit einen Zustand, bei dem es zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren für Plasmaeiweiß kommt. Es zeigte sich, daß die durch Allylformiat oder Histamin experimentell erzeugten Symptome von seröser Entzündung unter dem Einfluß einer Reihe von Medikamenten abgeschwächt werden können. Zu diesen Medikamenten zählen vor allem Pyrazolonderivate (Pyramidon, Novalgin, Melubrin usw.), dann aber auch Calcium und Ferrum oxydatum saccharatum.

Der Hauptangriffspunkt des Allylformiats ist in seiner Wirkung auf die Kapillaren zu suchen; man sieht, daß es unter der Giftwirkung zu charakteristischen Veränderungen kommt, Veränderungen, die besonders im Bereiche der Leber und des Magendarmkanals ausgesprochen sind, sie werden im wesentlichen durch den Plasmaaustritt ins Gewebe hervorgerufen. Ein Teil dieser Erscheinungen kann durch die erwähnten Präparate in ihrem Auftreten abgeschwächt werden. Deshalb vermutete man, daß die Medikamente die Gefäßpermeabilität herabsetzen. Von den Pyrazolonderivaten ist es seit langem bekannt, daß ihr Hauptangriffspunkt im Zentralnervensystem zu suchen ist, eine Tatsache, die durch viele Untersuchungen festgelegt wurde, von denen wir bloß die bekannten Arbeiten von Maragliano[3], Geigel[4], Gottlieb[5], Scherf[6], und aus letzter Zeit besonders die der Pickschen Schule, Averbruck[7] und Brings[8], anführen wollen. Eine der sinnfälligsten Erscheinungen dieser zentralen Wirkung ist die Temperaturherabsetzung. Sie erfolgt über das Wärmezentrum; es kommt dadurch zu einer Erweiterung der Hautgefäße bei gleichzeitiger Verengerung der Gefäße der inneren Organe. Neben dieser im Vordergrund stehenden zentralen Wirkung der Pyrazolonderivate sind aber aus der Literatur eine Reihe von Beobachtungen bekannt, die mit der zentralen Wirkung allein nicht

---

[1] Eppinger, Kaunitz, Popper: Wien. Klin. Wschr. **1934**, Heft 8 u. 9. — [2] Eppinger, Faltitschek, Kaunitz u. Popper: Klin. Wschr. **1934**, S. 1105, 1137. — [3] Maragliano: Z. klin. Med. **14**, 309 (1880). — [4] Geigel: Verh. d. physik.-med. Ges. Würzburg **1**, 22 (1889). — [5] Gottlieb: Arch. Pharm. **28**, 167 (1891). — [6] Scherf: Arch. inn. Med. **22**, 457 (1932). — [7] Averbruck: Arch. Pharm. **157**, 380 (1930). — [8] Brings: Ebenda **162**, 515 (1931).

erklärt werden können. Hierher gehören die Untersuchungen von Ida[9], der eine Beeinflussung des isolierten Kaninchenohres zeigte, von Fujimori[10], der nachwies, daß das Antipyrin die Weite der isolierten Mesenterialgefäße verändert, von Januschke und Lasch[11], denen Veränderungen des isolierten Meerschweinchendarmes unter der Wirkung von Pyramidon auffielen.

Nach den in der Literatur bisher festgelegten Beobachtungen sind die Pyrazolonderivate imstande, die Gefäße der inneren Organe durch zentrale Beeinflussung zu verengern. Die Hauptwirkung der Allylderivate besteht aber, wie einleitend erwähnt wurde, gerade in einer Durchlässigkeitssteigerung der Gefäße der inneren Organe und es ist daher möglich, daß die Verengerung der Gefäße mit einer Herabsetzung ihrer Durchlässigkeit und damit mit einem verminderten Plasmadurchtritt verbunden ist, womit die Abschwächung der Allylformiatvergiftung teilweise zu erklären wäre; dazu kommt noch, daß die Pyrazolonderivate durch ihre schmerzstillende Wirkung an sich antiphlogistisch wirken (Chiari und Januschke[12]).

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich auch, daß neben den Pyrazolonderivaten das Calcium und das Ferrum oxydatum saccharatum manche Erscheinungen der Allylformiatvergiftung abschwächen können. Das Calcium wirkt zweifellos peripher gefäßdichtend, was besonders von Chiari und Januschke[12], Luithlen[13], Rosenow[14] und Starkenstein[15] betont wurde. Auch für das kolloidale Eisen ist eine Art Gefäßdichtung von Petersen und Jaffé[16] gezeigt worden.

Um die Gefäßwirkung der von uns verwendeten Medikamente zu prüfen, untersuchten wir vorerst den Übertritt von Fluorescein in die vordere Augenkammer bei Kaninchen unter der Wirkung dieser Mitteln. Schon Paul Ehrlich[17] hatte gezeigt, daß das Fluoresceinnatrium (Uranin) rasch in das Kammerwasser übertritt und daß dieser Übertritt mit freiem Auge daran zu erkennen ist, daß der Farbstoff in der Vorderkammer beim Kaninchen sich zunächst in einer scharf begrenzten, vertikalen Linie ansammelt. Sehr bald verschwindet dann die Linie und macht einer gleichmäßigen Grünfärbung des Kammerwassers Platz. Rosenow hat an der Verzögerung des Auftretens dieser Linie an mit Kalk vorbehandelten Kaninchen die gefäßdichtende Wirkung des Calciums gezeigt. Starkenstein konnte diese Angabe Rosenows bestätigen. Der Farbstoffübertritt aus dem Blut in das Kammerwasser wurde auch von zahlreichen anderen Autoren verwendet, um daran die medikamentöse Beeinflussung der Blutkammerwasserschranke zu prüfen (Starkenstein, Starkenstein und Weden[18], Kikai[19]).

---

[9] Ida: Jap. med. J. scienc. IV. Pharmac. **5**, 101 (1931). — [10] Fujimori: Act. scol. med. Kioto **15**, 141 (1932). — [11] Januschke u. Lasch: Arch. Pharm. **114**, 70 (1926). — [12] Chiari u. Januschke: Ebenda **65**, 120 (1911). — [13] Luithlen: Wien. klin. Wschr. **1911**, S. 703. — [14] Rosenow: Z. exper. Med. **4**, 427 (1916). — [15] Starkenstein in Bethe Bergmanns Handbuch Bd. XIII. — [16] Petersen u. Jaffé: Wien. klin. Wschr. **1924**, S. 233. — [17] Ehrlich: Dtsch. med. Wschr. **1882**, 21, 35. — [18] Starkenstein u. Weden: Biochem. Z. **234**, 205 (1931). — [19] Kikai: Arch. Augenheilk. **104**, 134 (1931).

In unseren Untersuchungen sollte also vorerst gezeigt werden, ob Pyrazolonderivate und Ferrum oxydatum saccharatum imstande sind, das Auftreten der Ehrlichschen Linie beim Kaninchen zu verzögern.

Ein anderer Weg, um die vermutete Gefäßwirkung nachzuweisen, schienen uns vergleichende Bestimmungen des Eiweißgehaltes des Augenkammerwassers zu sein. Bekanntlich steigt dieser nach Punktion der vorderen Augenkammer stark an (Leber[21], Wessely[22] u. a.). Diese Eiweißvermehrung ist ein bis zwei Stunden nach der Punktion im sogenannten zweiten Kammerwasser am höchsten und eignet sich auch zur pharmakologischen Auswertung (Franceschetti und Wieland[20], Böck und Popper[23]). Der Anstieg wird im allgemeinen als eine Folge der durch die Punktion hervorgerufenen Gefäßerweiterung angesehen, die mit einer Durchlässigkeitssteigerung für Plasma einhergeht. Dadurch scheint hier eigentlich eine Ähnlichkeit mit der experimentellen Allylformiatvergiftung zu bestehen. Man könnte daher die Punktion der Vorderkammer als Modellversuch für die Beeinflußbarkeit der gesteigerten Gefäßwanddurchlässigkeit durch Medikamente heranziehen. Da durch den hohen Eiweißgehalt des zweiten Kammerwassers, der durch die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit bedingt ist, eine weitgehende Parallele zur serösen Entzündung im Sinne Eppingers und Rössles gegeben ist, erschien es naheliegend, die reaktive Eiweißvermehrung des zweiten Kammerwassers unter dem Einfluß von Pyrazolonderivaten zu untersuchen. Über ähnliche Versuche berichteten Wessely[24] und Seidel[25], die zeigen konnten, daß die Eiweißvermehrung im Kammerwasser nach Eserininstillation bei mit Calcium vorbehandelten Kaninchen wesentlich vermindert ist.

2. Methodik.

Die Untersuchungen über den Fluorescinübertritt ins Kammerwasser wurden am Kaninchen im Gewichte von 1—2 kg durchgeführt. Das Fluorescin wurde den Tieren gruppenweise subcutan oder intravenös einverleibt. Die Tiere erhielten bei subcutaner Gabe nach Rosenows Vorschrift 3 ccm einer 20%igen Lösung von Fluorescinnatrium pro kg Körpergewicht, bei intravenöser Verabfolgung 0.05 ccm Fluorescinnatrium in 5%iger Lösung pro kg Körpergewicht, wie es auch von Starkenstein und von Kikai gegeben wurde. Das Intervall zwischen intravenöser Injektion und Auftreten der Linie wurde mit der Stoppuhr gemessen. Nach der Auswertung der normalen Tiere vor Durchführung der Behandlung wurden die Kaninchen während 1—2 Tage ruhen gelassen und dann mit den entsprechenden Medikamenten behandelt. Art und Menge der Applikation sind aus den Tabellen des nächsten Abschnittes zu ersehen. Bei einigen Tieren wurde nach der Auswertung ohne Applikation von Medikamenten eine neuerliche Auswertung vorgenommen, bei anderen Tieren wieder nach der Auswertung und dem Versuch in einem Abstand von mehreren Tagen Auswertung und Versuch wiederholt. Wir wollten auf diese Weise erfahren,

[20] Franceschetti u. Wieland: Arch. Augenheilk. **99**, 45, 367 (1928). — [21] Leber: Graefe-Sämisch, Handb. ges. Augenheilk. Bd. **2**, II. Abt. (1903). — [22] Wessely: Ergebn. d. Physiol. **4** (1905). — [23] Böck u. Popper: Z. exper. Med. **90**, 319, 596 (1933). — [24] Wessely: Ztbl. prakt. Augenheilk. **37**, 303 (1913). — [25] Seidel: Graefes Arch. **102**, 366 (1920).

ob das Auftreten der Ehrlichschen Linie so konstant ist, daß man aus dem zeitlichen Intervall zwischen der Injektion und ihrem Auftreten gewisse Schlüsse über ihre Beeinflussung durch Medikamente ziehen kann.

Tabelle 1. „Ehrlichsche Linie" bei wiederholter Auswertung der gleichen Tiere. Subcutane Fluorescingabe.

Kaninchen Nr.	I. Auswertung in Min.	II. Auswertung in Min.	Differenz	Kaninchen Nr.	I. Auswertung in Min.	II. Auswertung in Min.	Differenz
799	6	14	+ 8	714	17	23	+ 6
746	9	15	+ 6	726	10	12	+ 2
727	12	11	— 1	753	21	23	+ 2
786	14	9	— 5	731	8	12	+ 4
764	14	13	— 1				

Das Zeitintervall zwischen Farbstoffinjektion und Auftreten der Linie ist recht konstant, die Differenzen betragen im Mittel etwa 4 Minuten.

Es ergab sich, daß die Intervalle bei denselben Tieren höchstens um wenige Minuten differierten, so daß Veränderungen, die etwa 6 Minuten übersteigen, mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die beigebrachten Medikamente bedingt sind. Tabelle 2 zeigt, daß auch bei wiederholter intravenöser Injektion das zeitliche Auftreten der Linie konstant ist.

Tabelle 2. „Ehrlichsche Linien" bei intravenöser Fluorescininjektion bei wiederholter Auswertung der gleichen Tiere.

Kaninchen Nr.	I. Auswertung in Sek.	II. Auswertung in Sek.	Differenz
767	100	95	— 5
749	300	244	— 56
739	87	105	+ 18

Bei wiederholter Auswertung derselben unbehandelten Tiere ist das Zeitintervall zwischen der intravenösen Farbstoffinjektion und dem Auftreten der Linie ziemlich konstant.

Als Pyrazolonderivate verwendeten wir vor allem die injizierbaren Präparate Novalgin (phenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfosaures Natrium) und das Melubrin (phenyldimethylpyrazolonaminomethansulfosaures Natrium*) und als Eisenpräparat das Ferrum saccharatum oxydatum in gesättigter Lösung. Calcium endlich wurde den Tieren als Calcium chloratum in 10%iger Lösung zugeführt**.

Zur Bestimmung des Eiweißgehaltes wurde als Vorwert das zweite Kammerwasser $1^1/_2$ Stunden nach der ersten Punktion der Vorderkammer

* Für die Überlassung der Präparate von Bayer-Meister Lucius sind wir der I. G. Farbenindustrie zu Dank verpflichtet. — ** In einer Reihe von Versuchen wurde das Calcium „Egger" verwendet. Dafür und für die sonstige Unterstützung danken wir Herrn Dir. Patzau von der „Eggochemia".

des linken Auges entnommen. Die Tiere wurden darauf mit den Medikamenten versehen und nach entsprechender Zeit in genau der gleichen Weise die Punktionen des rechten Auges angeschlossen. Dadurch konnte das vor und nach der Medikation gewonnene „zweite" Kammerwasser miteinander verglichen werden. Wir legten besondere Sorgfalt auf das Einhalten des gleichen Zeitintervalls zwischen erster und zweiter Punktion, da aus den Versuchen von Franceschetti und Wieland sehr deutlich hervorgeht, daß der Eiweißgehalt des zweiten Kammerwassers vom Zeitpunkte der zweiten Punktion weitgehend abhängt, und deshalb ein Vergleich der Eiweißkonzentration in beiden Flüssigkeiten nur bei genauer Einhaltung des Zeitintervalls erlaubt ist. Das Kammerwasser wurde den Tieren mit 1 ccm Pravazspritzen, die mit wenig festem Natriumcitrat beschickt waren, entnommen und dadurch die Gerinnung des Kammerwassers verhindert. Als Maß für den Eiweißgehalt des zweiten Kammerwassers wurde der Stickstoffgehalt angesehen. Der Stickstoffgehalt wurde nach Kjeldahl in der Mikromodifikation von Rappaport[26] bestimmt, eine Methode, welche es gestattet, den Stickstoffgehalt in 0,02 ccm mit verhältnismäßig sehr großer Genauigkeit zu bestimmen. Die Methode bewährte sich uns bestens.

3. Versuche.

A. Farbstoffübertritt ins Kammerwasser.

a) Calciumversuche (Tabelle 3 und 4).

Die nachfolgenden Versuche wurden angestellt, um die Vergleichbarkeit der von uns gewonnenen Resultate mit den bisher in der Literatur niedergelegten Ergebnissen bezüglich des Auftretens der Ehrlichschen Linie an den Verhältnissen nach Calciumapplikation (Rosenow, Kikai, Starkenstein) überprüfen zu können. Zum Vergleich mit den bekannten Ergebnissen dienten vor allem die Versuche mit subcutaner Verabreichung des Farbstoffes.

Tabelle 3. „Ehrlichsche Linien" vor und nach Calciumapplikation. (Subcutane Fluorescingabe.)

Kaninchen Nr.	Vorwert in Min.	Versuchswert in Min.	Differenz in Min.	Kaninchen Nr.	Vorwert in Min.	Versuchswert in Min.	Differenz in Min.
991	21	32	+ 11	961	13	27	+ 14
992	15	35	+ 20	920	18	16	— 2
986	12	41	+ 29	987	16	<60	+ <44

Das Auftreten der Ehrlichschen Linie nach Calciuminjektion ($CaCl_2$ in 10%iger Lösung je 2 ccm intravenös 2 und 4 Stunden vor der Injektion) ist deutlich verzögert.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ist in guter Übereinstimmung mit den oben erwähnten Autoren auch in unseren Versuchen eine deutliche Ver-

[26] Rappaport: Mikroanalyse des Blutes. Emil Haim, Wien u. Leipzig. 1935.

zögerung des Auftretens der Ehrlichschen Linie nach subcutaner Farbstoffgabe zu ersehen. In weiterer Folge gaben wir das Fluorescin auch intravenös, vor und nach Calciumbehandlung, weil wir glaubten, bei Einbringung des Farbstoffes in die Blutbahn selbst die Wirkung des Medikamentes auf die Gefäßwand klarer darstellen zu können.

Tabelle 4. „Ehrlichsche Linien" vor und nach Calciumapplikation bei intravenöser Fluorescingabe.

Kaninchen Nr.	Vorwert in Sek.	Versuchswert in Sek.	Differenz	Kaninchen Nr.	Vorwert in Sek.	Versuchswert in Sek.	Differenz
782	120	400	+ 280	703	120	170	+ 50
708	145	440	+ 295	760	176	370	+ 194

Nach Calciumapplikation ist die Zeit zwischen der intravenösen Farbstoffinjektion und dem Auftreten der Linie deutlich verlängert.

Auch bei dieser Form der Anwendung zeigte sich in Übereinstimmung mit den Versuchen von Kikai eine deutlich erkennbare Verlangsamung des Farbstoffübertrittes aus der Gefäßbahn in das Kammerwasser.

b) Versuche mit Pyrazolonderivaten (Tabelle 5 und 6)

Als Pyrazolonderivate verwendeten wir Novalgin und Melubrin.

Tabelle 5. „Ehrlichsche Linien" vor und nach Applikation von Pyrazolonderivaten. (Subcutane Fluorescingabe.)

Kaninchen Nr.	Behandlung	Vorwert	Versuchswert	Differenz
719	4 × 0,5 ccm 50 % Novalgin	10	17	+ 7
733	„	12	27	+ 15
721	„	16	12	— 4
758	„	8	9	+ 1
712	Melubrin 4 × 1 ccm 50 %ige Lösung	11	23	+ 12
768	„	15	28	+ 13
745	„	13	34	+ 21
787	Novalgin 4 × 0,5 50 %	23	38	+ 15
727	„	12	15	+ 3
786	„	14	22	+ 8

Im überwiegenden Teil der Versuche ist das Auftreten der Ehrlichschen Linie weit über die Fehlergrenze verlängert.

Wenn wir die Ergebnisse nach subcutaner Farbstoffgabe bei Novalgin- bzw. Melubrinbehandlung mit den Kontrolltieren aus der Tabelle 1 vergleichen, so ist eine Verzögerung des Farbstoffübertrittes in das Kammerwasser unverkennbar. Diese Verzögerung ist jedoch geringer als die nach Calciumgaben.

Tabelle 6. „Ehrlichsche Linien" vor und nach Behandlung mit Pyrazolonderivaten bei intravenöser Fluorescingabe.

Kaninchen Nr.	Behandlung	Vorwert in Sek.	Versuchswert in Sek.	Differenz
760	Melubrin 4 × 1 ccm 50 % Lösung subc.	150	285	+ 135
739	„	100	155	+ 55
791	Novalgin 4 × 1 ccm 50 % Lösung subc.	100	330	+ 230
704	„	110	< 600	< 490

Nach Behandlung mit Novalgin und Melubrin ist das Zeitintervall zwischen intravenöser Farbstoffinjektion und Auftreten der Linie stark verlängert.

Stellt man die Ergebnisse der Calcium- und Novalginversuche nach intravenöser Fluorescingabe einander gegenüber (Tabelle 4 und 6), so ergibt sich, daß die Verzögerung des Auftretens der Linie in beiden Fällen eine annähernd gleiche ist. Demnach wäre es vielleicht nicht ausgeschlossen, daß die Verzögerung des Farbstoffübertrittes aus der Blutbahn in das Kammerwasser durch die untersuchten Pyrazolonderivate zeitlich in gleichem Ausmaße beeinflußt wird, wie durch das Calcium, während umgekehrt der Übertritt aus dem Gewebe in die Blutbahn anscheinend durch Calcium stärker gehemmt wird als durch Novalgin und Melubrin. Jedenfalls erlauben die Ergebnisse dieser Versuche, den untersuchten Pyrazolonderivaten einen hemmenden Einfluß auf den Übertritt von Fluorescin ins Kammerwasser zuzuschreiben.

c) Versuche mit Ferrum oxydatum saccharatum.

In Versuchen, die aus ganz anderen Fragestellungen durchgeführt wurden, fanden Petersen und Jaffé eine Beeinflussung mancher Formen der Lymphorrhoe bei Tieren mit Ductus thoracicus-Fistel unter dem Einfluß von kolloidalem Eisen. Die Autoren bezogen diese Befunde auf eine gefäßdichtende Wirkung des Eisens, besonders auf eine Abdichtung der Leberkapillaren. Da wir in eigenen Versuchen sehen konnten, daß die Erscheinungen nach Vergiftung mit Allylformiat durch Applikation von Ferrum oxydatum saccharatum stark abgeschwächt werden und wir diese Wirkung ebenfalls in einer gefäßdichtenden Fähigkeit des Eisens vermuteten, sollten uns die Versuche über die Beeinflussung des Farbstoffübertrittes in das Kammerwasser durch Ferrum oxydatum saccharatum darüber unterrichten, ob sich für diese Annahme weitere Anhaltspunkte erbringen lassen.

Aus der Tabelle 7 ist zu ersehen, daß der Farbstoffübertritt nach Injektion von Ferrum saccharatum oxydatum tatsächlich wesentlich verzögert ist, ein Ergebnis, das mit den Befunden von Petersen und Jaffé und mit unseren eigenen Beobachtungen am allylformiatvergifteten Tier in bester Übereinstimmung steht.

Tabelle 7. „Ehrlichsche Linien" vor und nach Applikation von Ferrum oxydatum saccharatum (subcutane Fluorescingabe).

Kaninchen Nr.	Vorwert	Hauptwert	Differenz	Kaninchen Nr.	Vorwert	Hauptwert	Differenz
735	14	35	+ 21	691	8	19	+ 11
800	12	34	+ 22	692	8	14	+ 6
757	20	33	+ 13	693	12	27	+ 15
690	7	10	+ 3				

Nach Eisengabe (Ferrum saccharatum oxydat., $^1/_4$gesättigte Lösung, viermal 10 ccm intravenös) ist das Auftreten der Ehrlichschen Linie wesentlich verzögert.

d) Versuche mit Kombinationen der untersuchten Präparate.

Die untersuchten Präparate wurden in der verschiedensten Weise miteinander kombiniert, um zu ersehen, ob der gefäßdichtende Effekt der einzelnen Mittel sich addieren läßt. Dies ist jedoch nicht der Fall, weshalb auf die Wiedergabe der einzelnen Ergebnisse verzichtet werden soll. Auch die Anwendung einiger anderer Präparate, von denen wir eine gefäßdichtende Wirkung erwarten zu können glaubten, z. B. von Jodgorgon (d. i. Dijodthyrosin) oder von Pituisan, von Chinin und Urotropin, zeigten in unseren orientierenden Versuchen keine sichere Beeinflussung des Farbstoffübertrittes in das Kammerwasser, vielleicht verzögert das Urotropin ein wenig den Fluorescinübertritt.

B. Untersuchungen über die Beeinflussung des Eiweißanstiegs im zweiten Kammerwasser.

Aus den einleitend erwähnten Überlegungen ergab sich, daß der Eiweißanstieg im zweiten Kammerwasser als ein Maß für die Durchlässigkeit der Gefäßwand anzusehen sei. Des weiteren wurde ausgeführt, daß eine Hemmung des Eiweißanstieges im zweiten Kammerwasser als Zeichen einer Abdichtung der Gefäßwand aufgefaßt werden müßte. In unseren Untersuchungen hatten wir uns die Aufgabe gestellt, Versuch und Kontrolle am gleichen Tiere durchzuführen (vgl. den Abschnitt Methodik), um die individuellen Schwankungen, die sich bei Parallelversuchen mit verschiedenen Tieren ergeben können, ausschalten zu können. Das Hauptgewicht bei diesen Versuchen wurde, wie oben erwähnt, darauf gelegt, das zeitliche Intervall zwischen der 1. und 2. Punktion beider Augen bei ein und demselben Tier genau einzuhalten, doch schwankte es bei den verschiedenen Tieren zwischen $1^1/_2$ und 2 Stunden. Das erklärt, abgesehen von den individuellen Schwankungen, die stark wechselnde Höhe des Eiweißgehaltes im zweiten Kammerwasser bei den unbehandelten Tieren.

Aus der Tabelle 8 ergibt sich, daß unter 7 Versuchen sechsmal der Stickstoffgehalt des zweiten Kammerwassers nach Melubrin- oder Novalginbehandlung deutlich geringer war als der N-Gehalt des nach gleichem Intervall entnommenen zweiten Kammerwassers vor der Behandlung mit den

Tabelle 8. Eiweißgehalt des zweiten Kammerwassers der gleichen Tiere vor und nach Pyrazolonbehandlung.

Kaninchen Nr.	Medikation	Linkes Auge vor der Behandlung N in mg%	Rechtes Auge nach Behandlung N in mg%
703	5 × 1 ccm Melubrin subcutan 2 stdl. Intervall	311	182
726	"	479	443
762	4 × 0,5 ccm Novalgin subcutan 2 stdl. Intervall	637	163
777	"	530	222
761	4 × 2 ccm 20% Novalginlösung intravenös 2 stdl. Intervall	374	494
773	"	531	362
774	"	490	385
	Im Mittel:	479	322

Nach Novalginbehandlung ist der N-Gehalt des zweiten Kammerwassers wesentlich niedriger als vor der Behandlung.

Medikamenten. Wie der Mittelwert aus den Versuchen vor und nach der Behandlung zeigt, ist der als Maß des Eiweißgehaltes aufzufassende Stickstoffgehalt von 479 mg% vor der Behandlung auf 323 mg% nach der Behandlung, also ungefähr um ein Drittel gesunken. Dieses Versuchsergebnis war nach den Untersuchungen über die Beeinflussung des Farbstoffübertritts durch Pyrazolonderivate zu erwarten und ist ebenfalls wohl als Ausdruck einer gefäßdichtenden Wirkung dieser Präparate aufzufassen.

Hervorhebenswert erscheint uns ferner noch, daß diese Gefäßwirkung auch dann eintritt, wenn die Gefäßdurchlässigkeit durch einen Eingriff, wie ihn die Punktion darstellt, verändert wird. Im Gegensatz zu den Versuchen über den Farbstoffübertritt, die die Beeinflussung der Permeabilität am unverletzten Auge zeigen, sollen diese Versuche noch dartun, daß auch bei geschädigter Gefäßwand die Pyrazolonderivate im Sinne einer Gefäßabdichtung wirken können. Dieses Ergebnis erscheint uns gerade für klinische Überlegungen von einiger Bedeutung, da es ja beim kranken Menschen meist auf eine Wirkung bei schon geschädigter Gefäßwand ankommt. Dafür spricht auch die Angabe Hitzenbergers[27], der nach Pyramidongaben Verschwinden von Hämaturie bei Nierenerkrankungen beobachtete. Ähnlich deutet auch Risak[28] die Erfolge, die er nach Novalgintherapie bei Meccingitis serosa erzielt hat.

Ein Maß für den Eiweißgehalt des zweiten Kammerwassers ist auch sein Diastasegehalt (Böck und Popper). Auch der Diastasegehalt des zweiten Kammerwassers ist nach Pyramidonbehandlung gewöhnlich niedriger als der beim unbehandelten Tier.

[27] Hitzenberger: Med. Klin. **1935**. — [28] Risak: Zeitschr. Klin. Med., ersch. 1935.

Zusammenfassung.

1. Die Angabe Rosenows, Starkensteins und anderer Autoren, daß das Calcium imstande ist, den Übertritt von Fluorescin in die Vorderkammer des Kaninchens zu verzögern, wird bestätigt.

2. Auch den Pyrazolonderivaten Novalgin (1 henyldimethylpyrazolon-methylaminomethansulfosaures Natrium) und Melubrin (phenyldimethyl-pyrazolonaminomethansulfosaures Natrium) kommt bei subcutaner und intravenöser Applikation des Farbstoffes diese Eigenschaft zu, so daß die Resorption und der Durchtritt des Farbstoffes durch die Gefäßwand in das Kammerwasser verzögert ist.

3. In gleicher Weise wirkt Ferrum saccharatum oxydatum.

4. In Untersuchungen über den Eiweißgehalt des sogenannten zweiten Kammerwassers, das sich nach Punktion der Vorderkammer des Auges bildet, kann gezeigt werden, daß der Eiweißanstieg im zweiten Kammerwasser durch Novalgin und Melubrin wesentlich vermindert werden kann; es wird auf die Beziehungen dieser Befunde zur Anwendung der Pyrazolonderivate bei „seröser Entzündung“ hingewiesen.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg.
(Direktor: Professor Dr. R. Dittler.)

Studien über die Harnstoffwirkung am Froschherzen.

Von

Hermann Nolte*.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. VII. 1935.)

Durch die Untersuchungen M. Baurs und seiner Mitarbeiter gewann der Harnstoff neuerdings ein besonderes Interesse. Während er vordem lediglich als Stoffwechselschlacke gewertet wurde, die, bei relativer Indifferenz für die Körperzellen, eine für die beschleunigte Ausscheidung aus dem Organismus in den Harn geeignete Form besitzt, konnte durch Baur eine spezifische Wirksamkeit des Harnstoffes aufgedeckt werden, die ihm möglicherweise eine viel breitere physiologische Bedeutung zuweist. Sowohl in Modellversuchen wie auch an biologischen Objekten wurde gezeigt, daß die Durchlässigkeit (Permeabilität) kolloider Phasen (Membrane) bei Gegenwart von Harnstoff eine wesentliche Steigerung erfährt, so daß unter seiner Mitwirkung z. B. Farbstoffen, die sonst nicht zu permeieren vermögen, der Ein- bzw. Durchtritt erschlossen oder eine an sich bestehende Permeabilität nachweisbar begünstigt wird. Kommen solche Wirkungen auch unter den natürlichen Verhältnissen im Organismus zustande, so erlangt die Eiweißschlacke Harnstoff in der Ökonomie des Stoffhaushaltes zugleich die Bedeutung eines Regulators der Austauschvorgänge zwischen Säften und Geweben.

Für die Erklärung dieser spezifischen Harnstoffwirkung konnten bestimmte Anhaltspunkte bis jetzt nicht gefunden werden. So ist es noch nicht entschieden, ob man bei der Permeabilitätsförderung durch Harnstoff eher an eine Beeinflussung der Löslichkeitsverhältnisse oder an eine kolloide Änderung der Membranstrukturen oder des Zustandes der permeierenden Stoffe selbst zu denken hat. Um so mehr schien der Versuch geboten, durch systematischen Ausbau der knappen Erfahrungen, die über die unmittelbare Wirkung des Harnstoffes auf die funktionelle „Stimmung" tierischer Organe vorliegen, eine für die Beurteilung der Frage vielleicht fruchtbar werdende Grundlage zu schaffen. Da primäre Änderungen der Zelloberflächenphase durch den Harnstoff durchaus im Bereich des Möglichen liegen und solche Änderungen erfahrungsgemäß auch in der Erregbarkeit reizbarer Gebilde sich ausprägen, so konnte schon die Verfolgung der Erregbarkeitsänderungen am biologischen Präparat zu Ergebnissen führen, die zur Aufklärung der Harnstoffwirkung beizutragen

* Von der medizinischen Fakultät in Marburg als Dissertation angenommen.

vermögen. Von diesen Überlegungen ausgehend, regte mich Prof. Dittler dazu an, am isolierten Froschherzen den Gang der Erregbarkeitsänderungen unter der Wirkung von Harnstoff verschiedener Konzentrationen messend zu verfolgen und parallel dazu ihre Auswirkung im Kurvenverlauf des spontanschlagenden Herzens darzustellen. Wie gleich vorweggenommen sei, ergaben sich aus diesen Versuchen Hinweise auf eine Membranlockerung, die der von Baur beobachteten Permeabilitätssteigerung entspricht. Andere Feststellungen, zu denen die Untersuchung führte, lassen eine Beziehung zu den eingangs diskutierten Problemen unmittelbar nicht erkennen, doch erscheint es nicht ausgeschlossen, daß im weiteren Verlauf der Forschung auch sie für diese Fragen bedeutsam werden.

I. Die Chronaxie des harnstoffbeeinflußten Herzens.

Die erste Reihe von Versuchen galt der Frage, ob die Einwirkung von Harnstoff auf die Herzmuskulatur von einer Erregbarkeitsänderung begleitet ist und in welchem Sinne diese gegebenenfalls verläuft. Die Prüfung hierauf wurde in der üblichen Weise vermittelst der Chronaxiebestimmung vorgenommen. Als Versuchsobjekte dienten ausschließlich Temporarienherzen, die an der Straubschen Kanüle durch Stanniussche Ligatur stillgestellt waren.

Um auch bei längerer Versuchsdauer die Bedingungen möglichst vergleichbar zu erhalten, was nach Laugier gerade bei Chronaxiebestimmungen unerläßlich ist, war das Präparat in einer feuchten Kammer untergebracht. Die Stromzuführung geschah mittels unpolarisierbarer Tonstiefel-Wollfaden-Elektroden, deren eine in die Kanülenflüssigkeit eintauchte, während die andere punktförmig an der Herzspitze befestigt war und als Kathode wirkte. Als Stromquelle wurden Akkumulatoren verwendet, von deren Spannung die zur Rheobasen- und Chronaxiebestimmung benötigten Bruchteile an einem Potentiometer abgegriffen wurden. Bei den gegebenen Erregbarkeits- und Widerstandsverhältnissen erwiesen sich 4 Volt hierzu immer als ausreichend. Die Bestimmung der Rheobase erfolgte durch Dauerschließung der eben als Schwellenreiz wirkenden Grundspannung mittels Hg-Schlüssels (rechteckige Stromschwankung). Zur Chronaxiebestimmung stand ein Präzisions-Glimmerkondensator mit Stöpselschaltung zur Verfügung, der ein Meßbereich von 0,01—1,1 μF umfaßte. Die Aufladung und Entladung der Kondensatoren geschah durch Umlegen einer Wippe mit der Hand. Beim Aufsuchen der gültigen Werte wurde zwischen den einzelnen Reizungen gleichmäßig Pausen von 5 Sekunden eingelegt. Die sich ergebenden Chronaxiewerte wurden in der üblich gewordenen Art einfach nach der Kapazität des Kondensators gekennzeichnet, die bei verdoppelter Rheobasenspannung zur Auslösung des Schwellenreizes eben noch ausreichte (chronaxische Kapazität). Die absoluten Reizzeitwerte wurden nicht ermittelt, da sie bei der auf die Feststellung relativer Erregbarkeitsänderungen ausgehenden Untersuchung nicht weiter interessierten. Die Rheobasenwerte wurden nach Zentimeter Rheochordstrecke aufgezeichnet. In mehreren Fällen wurde vor und während der Harnstoffwirkung auch die Bestimmung der gesamten Reizzeitspannungskurve vorgenommen, deren Verlauf die geänderten Erregbarkeitsverhältnisse in anschaulicher Weise ebenfalls widerspiegeln mußte. Die Versuche fielen in die Monate März bis Mai 1935. Die verwendete Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung:

$NaCl$ 0,65%, KCl 0,02%, $CaCl_2$ 0,02%, $NaHCO_3$ 0,01%.

Die Versuche verliefen im einzelnen so, daß das frisch isolierte Herz bis zu voller Konstanz seiner Rheobasen- und Chronaxiewerte zunächst mit Ringer gespült wurde. Sodann wurde, unter künstlicher Erzeugung von Herzschlägen, der Kanüleninhalt durch die zu untersuchende Harnstofflösung ersetzt und, um die Ringerlösung reinlich aus dem Ventrikel zu verdrängen, unter weiterer künstlicher Reizung noch mehrfach gegen frische Harnstofflösung derselben Konzentration gewechselt. Zur Untersuchung kamen Harnstoffkonzentrationen von 0,5—10,0%, die in Ringer hergestellt waren.

Das Ergebnis dieser Versuche geht übereinstimmend dahin, daß sowohl die Rheobasen- wie die Chronaxiewerte unter dem Einfluß des Harnstoffs sanken, was einer Steigerung der Herzmuskelerregbarkeit entspricht. Da Erregbarkeitssteigerungen bei tierischen Organen nach den vorliegenden Erfahrungen im allgemeinen mit einer Lockerung der Zelloberflächenphasen verknüpft sind, so ist aus dem Gange der Chronaxieänderungen also der

Tabelle.

Konzentration in %	Normal		Vergiftet		Gespült	
	Rheobasenwerte	Chronaxiewerte	Rheobasenwerte	Chronaxiewerte	Rheobasenwerte	Chronaxiewerte
0,5	16,0	0,16	13,0	0,13	15,0	0,16
	29,0	0,22	24,0	0,19	38,0	0,23
	34,5	0,15	28,0	0,12	33,0	0,15 ×
	36,0	0,13	24,0	0,12	35,0	0,16
1,0	36,0	0,22	31,0	0,15	27,0	0,22
	43,0	0,20	34,0	0,15	43,0	0,21
	35,0	0,36	30,0	0,22	33,0	0,31!
	24,0	0,15	23,0	0,07	35,5	0,13
2,0	18,0	0,20	13,0	0,15	16,0	0,22
	22,0	0,33	17,0	0,13	21,0	0,19!
	29,0	0,13	25,0	0,09	30,0	0,13
	28,0	0,13	20,0	0,10	28,0	0,12
3,0	23,0	0,23	15,0	0,17	17,0	0,20
	41,5	0,20	23,0	0,13	32,5	0,18
	29,0	0,21	25,0	0,16	31,0	0,22
	34,0	0,18	27,0	0,15	37,0	0,20
4,0	27,0	0,21	25,0	0,19	43,0	0,31
	36,0	0,16	16,0	0,12	22,0	0,13
	18,0	0,16	16,0	0,12	21,0	0,15
	23,0	0,18	20,0	0,12	27,0	0,22
5,0	30,0	0,18	22,0	0,13	23,0	0,15
	31,0	0,40	34,0	0,20	41,0	0,25!
	33,5	0,30	16,0	0,19	30,0	0,25!
	32,0	0,23	28,0	0,09	23,0	0,21
7,5	25,0	0,21	22,0	0,15	32,0	0,20
	27,0	0,16	24,0	0,14	32,0	0,19
	23,0	0,16	19,5	0,10	24,0	0,19
	32,0	0,16	25,0	0,10	38,0	0,18
10,0	27,5	0,18	26,0	0,15	21,0	0,17
	18,0	0,16	17,0	0,11	20,0	0,14
	34,0	0,17	18,0	0,13	20,0	0,17 ×
	34,0	0,11	25,0	0,08	35,0	0,13

Wahrscheinlichkeitsschluß erlaubt, daß an der von Baur festgestellten Permeabilitätssteigerung für Farbstoffe eine primäre Auflockerung der Zellmembrane zum mindesten mitbeteiligt ist.

Die relative Größe der beobachteten Ausschläge ist aus nebenstehender Tabelle zu ersehen, in der außer der Konzentration der wirkenden Harnstofflösung (Stab I) und den Rheobasen- und Chronaxiewerten des normalen Herzens (Stab II) nur die im Verlauf der Harnstoffwirkung erreichten maximalen Ausschläge chronaximetrisch verzeichnet sind (Stab III). Aus

Beispiel 1.		Beispiel 2.		
Spannung in cm	Kapazität in μF	Spannung in cm	Kapazität in μF	
Normalherz		Normalherz		
44,0	1,0	47,0	1,0	voll ausgezeichnet
47,0	0,75	48,5	0,75	
50,5	0,5	51,0	0,5	
61,0	0,25	59,0	0,25	
82,0	0,1			
Nach Vergiftung mit 0,5% Harnstoff		Nach Vergiftung mit 10% Harnstoff		
32,0	1,0	20,5	1,0	gestrichelt
33,5	0,75	22,5	0,75	
36,0	0,5	24,5	0,5	
43,0	0,25	28,5	0,25	
59,0	0,1	39,0	0,1	
80,0	0,05	59,0	0,05	

den Werten des Stabes IV endlich sind die bei dauerhafter Ringerspülung nachträglich erzielten „Restitutionserfolge" zahlenmäßig zu entnehmen. Die in den Stäben III und IV verzeichneten Grenzwerte stellten sich immer erst mit der Zeit ein, wozu, vom Beginn der Harnstoffwirkung an gerechnet, zwischen 5 und 15 Minuten, für den umgekehrten Vorgang eher noch mehr Zeit benötigt wurde. Der allmähliche Rückgang der Erregbarkeitssteigerung bei protrahierter Weiterwirkung des Harnstoffes wurde chronaximetrisch nicht verfolgt. Besonders große Änderungen traten bei solchen Herzen ein, die von Haus aus eine herabgesetzte Erregbarkeit besaßen (s. die mit ! bezeichneten Fälle).

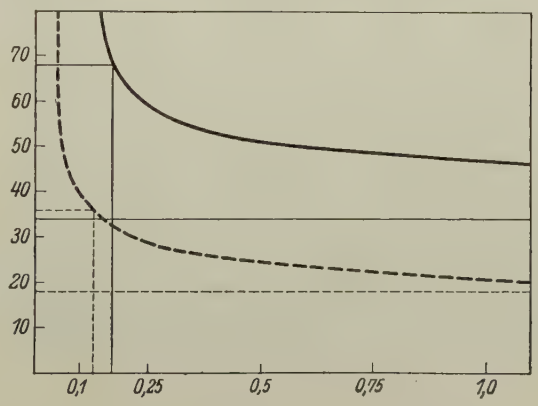


Abb. 1.

Noch eindrucksvoller als aus den Tabellenwerten ist die im Sinne einer Erregbarkeitssteigerung verlaufende Änderung der Rheobasen- und Chronaxiewerte aus den Reizzeitspannungskurven zu ersehen, für die zwei Beispiele (es handelt sich um die mit × versehenen Fälle der Tabelle) nach ihren Zahlenergebnissen, das zweite auch in kurvenmäßiger Darstellung mitgeteilt sei (s. Abb. 1).

II. Die Harnstoffwirkung am schlagenden Froschherzen.

Die zweite Versuchsreihe erstreckte sich auf die Prüfung verschiedener Harnstoffkonzentrationen am schlagenden Herzen und hatte das Ziel, die Auswirkung der chronaximetrisch nachgewiesenen Erregbarkeitssteigerung unter diesen Versuchsbedingungen kurvenmäßig darzustellen.

Hierzu wurden verschiedene Methoden angewandt: der Hauptteil der Versuche wurde (unter den alten Bedingungen) am spontan schlagenden Herzen nach dem Straubschen Verfahren vorgenommen, doch wurden, um etwaige Verschiedenheiten im Verhalten der einzelnen Herzabschnitte sowie ein entscheidendes Mitwirken der Erregungsbildung in ihrer Beeinflussung durch Harnstoff mit zu erfassen, auch Versuche an dem im künstlichen Kreislauf von den Venen aus durchströmten Herzen sowie Versuche mit künstlicher rhythmischer Reizung des stillgestellten Herzens zur Klärung der Verhältnisse herangezogen.

Hinsichtlich der Lokalisierung der Harnstoffwirkung kann auf Grund dieser Vergleichsversuche gesagt werden, daß es sich im wesentlichen um unmittelbare Muskelwirkungen handeln dürfte. Hierauf weist vor allem die Feststellung hin, daß die inotropen Effekte bei der Harnstoffwirkung durchaus im Vordergrund stehen und daß die bei künstlicher Ventrikelreizung zu verzeichnenden Kurven die hauptsächlichen Äußerungsformen der Harnstoffwirkung in ganz entsprechender zeitlicher Folge und ganz ähnlicher Ablaufsform zeigen wie beim spontan schlagenden Herzen. Die chronaximetrisch nachgewiesene Erregbarkeitssteigerung findet in einer positiv-inotropen Beeinflussung des schlagenden Herzen ihren Ausdruck. Die hemmend wirkenden hohen Harnstoffkonzentrationen machen in den entsprechenden Vergiftungsstadien den Herzmuskel auch für kräftige elektrische Reize minder- oder unerregbar. Eine grundsätzliche Verschiedenheit des Verhaltens der einzelnen Herzabschnitte besteht offenbar nicht: während an der Straubschen Kanüle der der Harnstoffwirkung bevorzugt ausgesetzte Ventrikel bei hohen Konzentrationen meist zuerst sein Schlagen einstellte, wurden im künstlichen Kreislauf Sinus und Vorhöfe mindestens gleichzeitig mit dem Ventrikel von der hemmenden Harnstoffwirkung betroffen (Prüfung mit künstlicher Reizung). Als ultimum moriens erwies sich hier manchmal der Bulbus arteriosus.

Die im Versuch verwendeten Harnstofflösungen wurden wieder einfach durch zusätzliche Auflösung der fraglichen Harnstoffmengen in Ringer hergestellt, ohne Berücksichtigung der sich ergebenden Hypertonie. Nach Zondek bleibt eine Steigerung des osmotischen Druckes um über 50% der Norm ohne wesentlichen Einfluß auf die Kurve des spontan schlagenden Froschherzens, was bestätigt werden kann. Eine 0,7%ige Harnstofflösung in Ringer entspricht ungefähr dieser Steigerung.

Wegen der stärkeren Überschreitungen werden unten die erforderlichen Angaben gemacht.

Beim Wechsel des Ringers gegen die Harnstofflösungen (und umgekehrt) wurde so vorgegangen, daß der Kanüleninhalt rasch abpipettiert und sofort durch die gleiche Menge der (gleichtemperierten) anderen Lösung ersetzt wurde. Die hiermit verbundene mechanische Störung prägte sich, wie durch den Wechsel gleicher Lösungen gegeneinander festgestellt wurde, bei geschicktem Arbeiten in der Kurve kaum merkbar aus. Die Herzkontraktionen wurden durch den Schreibhebel auf das Siebenfache vergrößert. Die Belastung betrug in allen Fällen 1 g.

An älteren einschlägigen Arbeiten sind die Untersuchungen von Maestrini, Baglioni, Baglioni und Frederico, Lambert, Backman, Franca, Lussana, Sakai zu erwähnen, die nur zum Teil am Froschherzen, im übrigen am Fisch-, Kröten- und Säugetierherz durchgeführt wurden. Von ihnen interessieren im Rahmen vorliegender Fragestellung vor allem die Arbeiten Baglionis, der den Nachweis der Notwendigkeit des Harnstoffs für die Koordination des Haifischherzens erbrachte, sowie die Untersuchungen von Backman, der für das Säugetierherz, und von Lambert, der für das Froschherz zum erstenmal die fördernde Wirkung des Harnstoffs eindeutig nachwies. Letzterem gelang es, das bei Ringerlösung erschöpfte Froschherz durch Harnstoffzusatz vorübergehend wieder zum Schlagen zu bringen. Für das vorliegend neue Problem ist in diesen Untersuchungen also wertvolle Vorarbeit geleistet.

Die bei der geschilderten Art des Vorgehens bei Wirkung verschiedener Harnstoffkonzentrationen am Temporarienherzen gewonnenen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die niedrigen Harnstoffkonzentrationen, von 1% aufwärts bis etwa 4%, haben rein fördernde Wirkung. Sie führen, meist ohne die Schlag-

Abb. 2. Marke: 3%ige Harnstofflösung. Zeit: 10 Sek.

Abb. 3. Marke: 4%ige Harnstofflösung. Zeit: 10 Sek.

folge des Herzens erkennbar zu ändern, zu einer Vergrößerung der Kontraktionshöhen, die lange bestehen bleibt. Zu dieser Wirkung gesellt sich von etwa 3% aufwärts eine häufig beobachtete allgemeine Tonisierung des Herzmuskels, die sich in einem Anstieg der Fußpunkte äußert (s. Abb. 2).

Die mittleren Konzentrationen zwischen 4 und 10% sind dadurch gekennzeichnet, daß ihrer ebenfalls fördernden Wirkung eine Phase anfänglicher Hemmung vorangeht, die bei den niedrigen Konzentrationen dieses Bereiches zunächst nur wenige Herzschläge umfaßt, mit steigender Konzentration ausgesprochener wird, aber regelmäßig von einem Anstieg der Kontraktionshöhe über die Anfangshöhe abgelöst wird. Die anfängliche Hemmung, die meist schlagartig einsetzt, dürfte als Wirkung der (mit der Konzentration zunehmend wachsenden) Hypertonie der Versuchslösungen zu betrachten sein, die rasch überwunden wird und nicht für den Harnstoff spezifisch ist.

Ein Versuchsbeispiel dieser Art zeigt Abb. 3. Bei Wirkung dieser Konzentrationen kommt es im Anschluß an den Förderungseffekt meist zu einem allmählichen Absinken der Kontraktionshöhen (schädigender Einfluß des Harnstoffs).

Abb. 4. Marke: 15%ige Harnstofflösung. Zeit: 10 Sek.

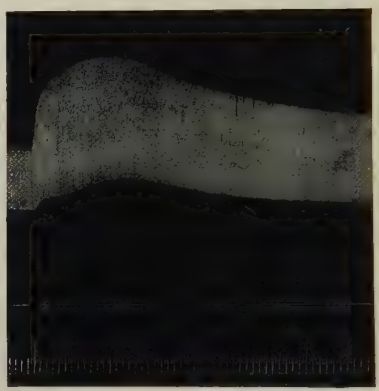


Abb. 5. Harnstoffvorbehandeltes Herz. Marke: 10%ige Harnstofflösung. Zeit: 10 Sek.

Bei den hohen Konzentrationen über 10% (untersucht bis zu 20%) ist die anfängliche Hemmung stark ausgebildet: das Herz steht hier vorübergehend still oder führt vereinzelte abortive Kontraktionen aus, kommt unter Anstieg der Fußpunkte aber meist noch einmal zu verlangsamtem Schlagen und bleibt sodann entweder (meist) diastolisch oder unter schwacher Tonusentwicklung endgültig stehen (s. Abb. 4). Der von Maestrini für das Krötenherz beschriebene systolische Kammerstillstand kam am Froschherzen nie zur Beobachtung.

Diese Angaben gelten für frisch präparierte, auf das Schlagen mit Ringer eingestellte Herzen, die plötzlich der Wirkung von Harnstoff ausgesetzt werden. Bei schon mit Harnstoff vorbehandelten Herzen äußerte sich die Wirkung insofern etwas anders, als auch die mittleren Konzentrationen (zwischen 4 und 10%) nurmehr eine fördernde Wirkung zeigten, während die anfängliche Hemmung wegfiel. Abb. 5 zeigt diese Erscheinung für eine 10%ige Lösung, die sonst eine sehr ausgesprochene anfängliche Hemmung

bewirkt, in eindrucksvoller Weise. Das Herz war vorher mehrfach der Wirkung einer 10%igen Harnstofflösung ausgesetzt gewesen. Diese Änderung der Reaktionsweise könnte ihre Ursache darin haben, daß das zwischen den Lösungen und dem (bereits mit Harnstoff angereicherten) Zellinnern sich ergebende Konzentrationsgefälle hier geringer bleibt als beim frischen Herzen (s. oben).

Die Harnstoffwirkungen am Froschherzen sind, von ganz extremen Bedingungen abgesehen, reversibel und lassen sich durch Ringerspülung immer restlos beseitigen.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten des Herzens beim Auswaschen des Harnstoffes, da es für die Beurteilung seiner Wirkungsweise zu, wie es scheint, wichtigen theoretischen Folgerungen führt. Wird eine Harnstofflösung nach einigem Verweilen im Herzen gegen indifferenten Ringer ausgetauscht, so bleibt dieser Vorgang niemals ohne Einfluß auf das Herz, vielmehr kommt es regelmäßig erneut zu einer Verstärkung seiner Tätigkeit, die derjenigen beim Ersatz von Ringer durch Harnstofflösung ganz ähnlich verläuft. Bleiben die Ausschläge hinter diesen an Größe auch meistens etwas zurück, so setzen sie doch mit so großer Steilheit (schlagartig) ein, daß sie unmöglich als ein Abbild der tatsächlichen Harnstoffentlastung des Zellinnern betrachtet werden können. Der Kurvenverlauf gemahnt vielmehr an einen Erregungseffekt (s. Abb. 6). Ebenso wie der Eintritt wirkt offenbar auch der Austritt des Harnstoffs aus der Herzmuskulatur als Reiz.

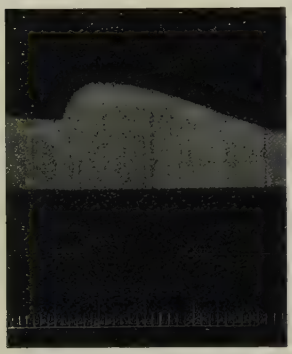


Abb. 6. Marke: Spülung mit Ringer nach Einwirkung einer 10%igen Harnstofflösung. Zeit: 10 Sek.

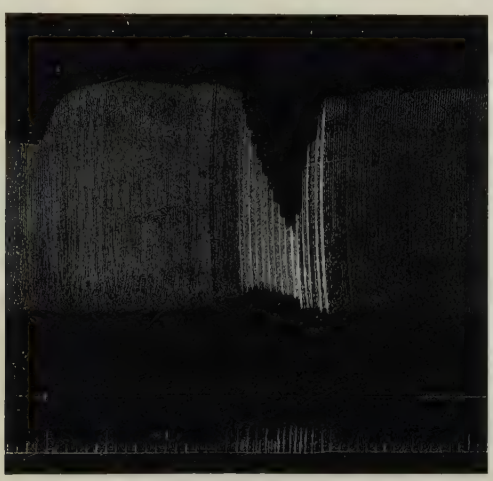


Abb. 7. Ringerspülung am harnstoffvergifteten Herzen. Marke: Beginn der Spülung. Weitere Erklärung im Text. Zeit: 10 Sek.

Im Versuch der Abb. 7, die ein anderes Beispiel dieser Art zeigt, wurde mit der Ringerspülung begonnen, nachdem die erregende Wirkung einer 7,5%igen Harnstofflösung eben abgeklungen und die ursprüngliche Kon-

traktionshöhe des Herzens wieder erreicht war. Auch hier ist ein deutlicher Erregungseffekt die Antwort. Die (unter wiederholter Stillstellung der Trommel) fortgesetzte Spülung führte dann weiterhin zu starker Amplitudenverkleinerung, die erst allmählich von größeren, schließlich überhöhten langsameren Herzschlägen abgelöst wird. Fassen wir zunächst nur den Anfangseffekt der Ringerspülung ins Auge, so ist dem Harnstoff auch hier die Wirkungsweise eines Potentialgiftes zuzusprechen, für dessen Wirksamkeit nicht die an seiner Wirkungsstätte erreichte absolute Konzentration bestimmend ist, sondern die Größe seines außerhalb und innerhalb der Zellgrenzschichten bestehenden Konzentrationsunterschiedes. Der Harnstoff wirkt erregend, so lange er in einer der beiden Richtungen ein Konzentrationsgefälle besitzt und diesem Gefälle folgend in der einen oder anderen Richtung durch die Grenzschichten diffundiert.

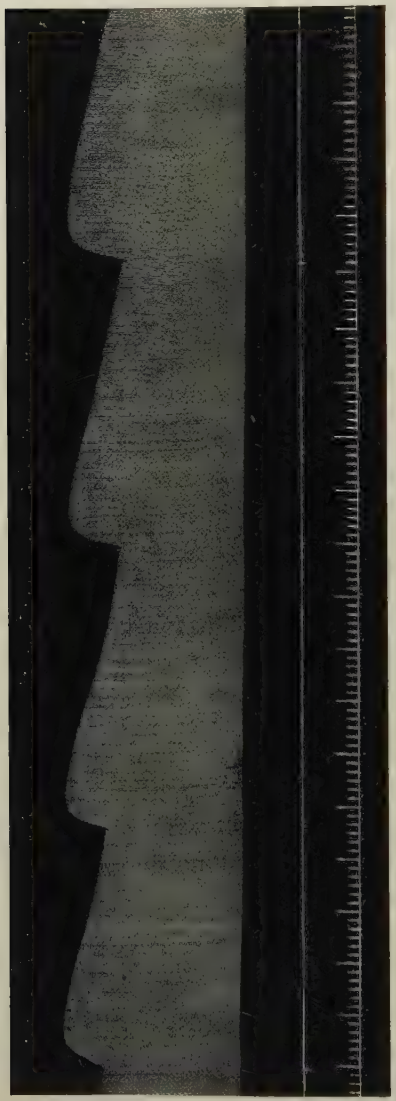


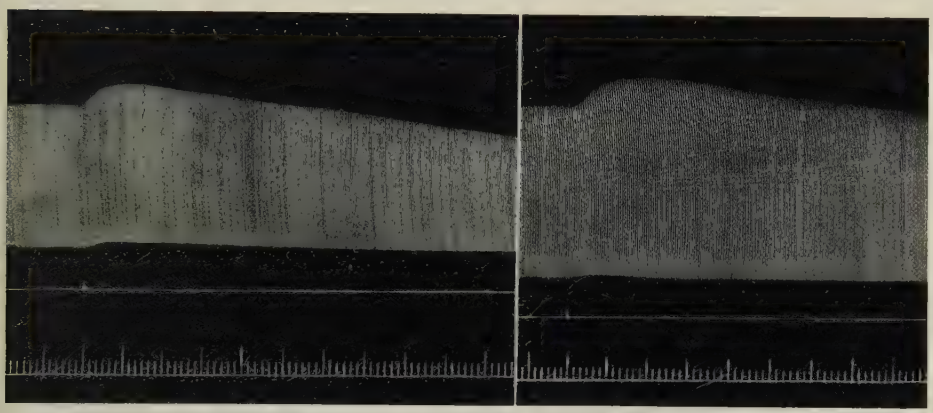
Abb. 8. Marken: Austausch 4%iger Harnstofflösung nach Abklingen ihrer erregenden Wirkung gegen frische Lösung derselben Konzentration (viermal wiederholt). Zeit: 10 Sek.

Dieser Auffassung des Harnstoffes als eines Potentialwirkungskörpers fügen sich auch einige weitere Beobachtungen zwanglos ein oder ergeben wenigstens keinen Widerspruch zu dieser Betrachtungsweise.

Pipettiert man eine Harnstofflösung, die einige Zeit auf das Herz gewirkt hat, rasch ab und gibt sie sofort wieder in die Kanüle zurück, so verläuft die Herztätigkeit praktisch unverändert weiter. Ersetzt man die abpipettierte Lösung aber (im selben Tempo des Wechsels) durch eine frische Harnstofflösung derselben Konzentration, so tritt ein Förderungseffekt am Herzen ein, der wohl nur darauf bezogen werden kann, daß die alte Lösung durch Diffusionsausgleich mit den Herzmuskelfasern einen Teil

ihres Harnstoffes verloren hatte und ihr Konzentrationsgefälle gegen das Zellinnere geringer geworden war. Die Herstellung eines vergrößerten Harnstoffgefälles von außen nach innen führt hier erneut zum Erfolg. Dieses Spiel läßt sich, wie Abb. 8 zeigt, unter günstigen Umständen in schneller Folge am selben Herzen mehrfach wiederholen. Daß in solchen Fällen auch der plötzliche Austausch gegen reinen Ringer zu einer (wenn auch weniger starken) Herzförderung führt, entspricht nur dem Grundtatbestande der Potentialgiftwirkung.

Daß der Harnstoff nach Abklingen der erregenden Wirkung am Herzen jedenfalls nicht aus der Spülflüssigkeit verschwunden ist, wurde in einer besonderen Versuchsreihe in der Weise gezeigt, daß der Kanüleninhalt zu



a b

Abb. 9. a) Wirkung frischer 2%iger Harnstofflösung am frischen Ringerherzen. b) Übertragung dieser Lösung nach Abklingen der erregenden Wirkung in ein frisches Kontrollherz. Zeit: 10 Sek.

dieser Zeit abpipettiert und in ein frisches Herz übertragen wurde: der Erfolg war der einer typischen Förderungswirkung durch Harnstoff (s. Abb. 9). Die entsprechende Kontrolle der Übertragung reiner Ringerfüllung in ein gut gespültes Testherz hatte immer eine schwach hemmende Wirkung.

Ordnet man nach allem die Förderungswirkung durch Harnstoff dem Vorgang der Harnstoffdiffusion in die (sowie aus der) Herzwand als seine Wirkung zu, so liegt der Gedanke nahe, das allmähliche Absinken der Kontraktionshöhen bei langem Verweilen des Harnstoffs im Herzen bzw. bei hohen Konzentrationen mit der prozentualen Anreicherung des Harnstoffs innerhalb der Zellen in Beziehung zu bringen. Dieser müßte hiernach eine herzhemmende (schädigende?) Wirkung zugeschrieben werden.

Gegen solche (hemmende) Dauerwirkungen des Harnstoffs scheinen Adaptationsmöglichkeiten im Herzen zu bestehen, die sich bei nicht zu hohen Konzentrationen darin äußern, daß die Hemmungsphase bei Harnstoffgegenwart „überwunden“ wird und sich die alte Höhe der Kontraktionen

wieder herstellt. Es liegen mir Beobachtungen vor, daß Herzen in diesem Zustande reine Ringerlösung geradezu nicht vertragen, sondern für die Erhaltung ihrer normalen Tätigkeit auf gewisse Harnstoffmengen in der Spülflüssigkeit angewiesen sind (Gewöhnung an Harnstoff). Hierfür gibt die Wirkung der fortgesetzten Spülung im zweiten Teil des Versuchs Abb. 7 ein Beispiel. Gewisse Erfahrungen Lamberts am Froschherzen sowie Backmans am Säugetierherzen deuten ebenfalls auf eine, durch Harnstoff hervorgerufene Umstimmung hin.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Harnstoff wirkt in Konzentrationen bis zu 10% erregbarkeitssteigernd auf das Froschherz. Rheobase und Chronaxie erfahren durch Harnstoff eine Senkung. Am stärksten ist die Wirkung bei geschwächten Herzen, die von Haus aus eine herabgesetzte Erregbarkeit besitzen.

2. Am schlagenden oder künstlich erregten Herzen hat Harnstoff eine fördernde Wirkung, die sich auch im ersteren Fall meist auf inotrope Effekte beschränkt.

3. Harnstoff besitzt die Wirkungsweise der Potentialgifte.

4. Die Harnstoffwirkung ist (außer bei extremen Bedingungen) reversibel, sie läßt sich durch Ringerspülung meist restlos wieder beseitigen.

Literatur.

Backman, E. Louis: Skand. Arch. f. Physiol. **20**, 5 (1908). — Baglioni, S.: Z. f. allgem. Physiol. **6**, 71 (1907). — Baglioni, B. und G. Frederico: Ebenda **6**, 481 (1907). — Baur, M.: Arch. f. exper. Path. **167**, 104 (1932). — Baur und Mitarbeiter: Zur Pharmakologie des Harnstoffs I—XIII. Dissertationen Kiel 1930/32 und Marburg 1933/34. — LaFranca, S.: Arch. internat. de physiol. **11**, 224—242 (1911). — Lambert, N.: C. r. Soc. Biol. **33**, 460 (1905). — Laugier, H.: Handb. d. Biol. Arbeitsmethod., Abt. V, Teil 5A, H. 5 (1929). — Lussana, F: Arch. di fisiol. **6**, 473 (1909). — Maestrini, D.: Ebenda **21**, H. 1, S. 27—37 (1923). — Sakai, T.: Z. f. Biol. **62**, 295 (1913). — Zondek, S. G.: Biochem. Z. **121**, 87 (1921).

Aus dem Institut für Pathologie (Geheimrat v. Krehl) des Kaiser Wilhelm-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg.

Die histologischen Veränderungen der Fettgewebe im Hunger.

Von

Margot Kuch und **Mara v. C. Lazarovich-Hrebeljanovich, B. Sc., M. Sc.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. VII. 1935.)

Das Hungerproblem und die damit verbundenen chemischen, funktionellen und morphologischen Veränderungen der Gewebe sind seit längerer Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen an unserem Institut[1]. Aus naheliegenden Gründen sind gerade am Fettgewebe die Einflüsse des Hungers eingehender studiert worden als an allen anderen Organen. Wir möchten nur auf die in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen Wassermanns[2] und seiner Schüler verweisen. Wenn wir auf Veranlassung von H. Ruska zu deren eingehenden Arbeiten ergänzend einiges hinzufügen, so ergibt sich das aus einer etwas anderen Problemstellung, wie sie der Ausgang unserer Untersuchung vom Stoffwechsel überlebender Gewebeteile und ihrer chemischen Zusammensetzung zur Folge hatte. Der Verlauf des Hungers erwies sich an der weißen Ratte als ein diskontinuierlicher Vorgang[3], bei welchem in periodischen Schüben Fett aus den Lagerstätten den hungernden Organismus überschwemmt, die Verbrauchsorgane füllt und dort langsam abgebaut wird, bis erneuter Bedarf wieder zu verstärkter Fettwanderung führt. Die sich entleerenden Fettspeicher werden dabei kleiner, aber nicht in dem erwarteten Maße reicher an Eiweißsubstanzen, sondern sie halten in gewissen Grenzen das Verhältnis von Fett zu Eiweiß lange Zeit aufrecht. Aus diesem nur kurz skizzierten Verhalten erwuchs die Aufgabe, von Hungertag zu Hungertag die verschiedenen Fettlager zu untersuchen und dabei folgende Fragen einer Lösung näher zu bringen:

1. Wie sind die Zellgrößen der verschiedenen Fettlager, sind die gegenseitigen Größenverhältnisse bei verschiedenen Tieren gleich und erfolgt die Reduktion der Zellgröße im Hunger gleichzeitig in allen Geweben oder zeitlich verschieden? Geht der Gewichtsschwund der Fettorgane mit der Abnahme der Zellgröße parallel oder wie verhält er sich zu ihr?

---

[1] Dittmar: Arch. f. exper. Med. **171**, 496 (1933); Ruska u. Oestreicher: Ebenda **177**, 42 (1934). — [2] Wassermann: Ztschr. f. Zellforschg. u. mikr. Anat. **3**, 235 (1926); Anat. Anzeiger 67, Ergänzungsband S. 181 (1929); Ztschr. f. Kreislaufforschg. XXIII. Jahrg., S. 665 (1931); Hausberger: Ztschr. f. mikr. Anat. Forschg. **36**, 231 (1934). — [3] Wetzel, Wollschitt, Ruska u. Oestreicher: Arch. f. exper. Path., erscheint demnächst.

2. Lassen sich im akuten Hunger nur Erscheinungen beobachten, die für ein ausschließliches Abwandern von Fett und seinen möglichen Umwandlungsprodukten aus den Fettzellen sprechen, oder gehen außerdem ganze Zellen zugrunde? Was für Zustandsbilder lassen sich außer der Abnahme der Zellgröße im Verlauf des Hungers an der Aufteilung des Fettes innerhalb der Zelle, am Verhalten der Zellkerne und der Kapillaren beobachten?

Wir gehen dabei nicht darauf ein, ob das Fettgewebe nicht richtiger als Synzytium aufgefaßt wird. Dann würden die Fragen formal anders zu stellen sein.

Methodik.

Bezüglich der Tierhaltung gilt dasselbe wie in der Arbeit von Ruska und Oestreicher. Die Tiere wurden jeweils vor und nach dem Hunger gewogen. Untersucht wurde das Gewebe des Hodenfettkörpers, das Retroperitonealfett und das Subcutanfett an weißen männlichen Ratten, zunächst beim normalen Tier, sodann im Verlauf von 1—12 Hungertagen. Die Hungertiere wurden bei einer gleichmäßigen Temperatur von 28° ohne jede Nahrungszufuhr nur bei Wasser gehalten. Das Gewebe wurde sofort nach dem Töten entnommen und in Formol fixiert, die Gefrierschnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Schnittdicke beträgt ungefähr 25 μ. Für die Untersuchung wurden 27 Ratten verwendet, deren Gewichte vor dem Hunger 275—358 g betrugen. Unter diesen waren 6 Normaltiere. Bei allen getöteten Tieren wurden die Hodenfettkörper und das gesamte Retroperitonealfett gewogen. Die Messung der Zellgröße erfolgte mit dem Meßokular Zeiss K 12 15 x. An jedem Schnitt wurden der größte und kleinste Durchmesser von je 20 Zellen ausgemessen und daraus die Durchschnittszellgröße bestimmt. Die Photographien sind mit dem Zeiss Colibri-Phoku mit fünffacher Eigenvergrößerung und Objektiv 40 D aufgenommen. Die Kernzeichnungen sind bei Ölimmersion 90 und Ocular 20 × mit dem Zeichenapparat von Zeiss angefertigt.

I. Über die Zellgrößen der Fettorgane.

Die Untersuchungen von Ruska und Oestreicher[3] haben gezeigt, daß die Fettzellen im Unterhautgewebe einen lebhafteren Stoffwechsel besitzen als im Hodenfettkörper. Bei der entwicklungsgeschichtlich gleichen Entstehung aller Fettorgane aus Primitivorganen war dieses unterschiedliche Verhalten auffallend, und wir suchten deshalb danach, ob sich histologisch zwischen beiden Fettorganen außer dem Einbau in verschiedene Umgebung Differenzen finden. Die Messung der Zellgrößen ergab, daß die Zelldurchmesser im Unterhautfett immer etwa 20% kleiner sind als im Hodenfettkörper und auch im Retroperitonealfett (Tabelle I). Dieses entspricht einem um 25% kleineren Volumen der einzelnen Unterhautfettzellen. Dadurch ist im Unterhautfettgewebe die Grenzfläche zwischen Plasma und Fett in der gleichen Gewebemenge größer, als in Geweben mit großen Fettzellen, und es wäre daran zu denken, daß die größere Atmung des Unterhautfettgewebes und des braunen Gewebes[4] mit dieser Flächenvermehrung zwischen Fett und Plasma irgendwie zusammenhängt. Die

[4] Ruska u. Quast: Arch. f. exper. Path. **179**, 217 (1935).

Tabelle 1. Normaltiere.

Tier Nr.	I Tiergewicht in g	II Fettkörpergewicht in g		III Zellgröße in μ			IV Fettkörpergewicht in % des Tiergewichts		V Quotient III / IV · 50	
		Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Unterhautfett	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper
1	358	6,4	7,2	85,8	93,6	74,3	1,78	2,01	0,96	0,93
2	335	10,7	5,8	100,8	100,4	82,8	3,20	1,70	0,63	1,22
3	283	4,0	3,5	90,3	91,5	71,4	1,40	1,20	1,29	1,52
4	323	7,8	7,0	78,9	91,8	59,8	2,41	2,16	0,65	0,85
5	282	4,5	5,2	91,8	95,0	76,9	1,59	1,84	1,15	1,03
6	283	2,4	2,6	89,1	90,3	72,9	0,84	0,92	2,12	1,98

Plasmamenge selbst ist ja, sofern wir uns angenähert das Fettgewebe als enggepackte Fettkugeln mit plasmagefüllten Zwischenräumen vorstellen, unabhängig von der Kugelgröße stets gleich Bei einem Verhältnis der Zelldurchmesser von 1 : 0,8 verhalten sich die Grenzflächen in der Volumeneinheit wie 1 : 1,25, die Stoffwechselgrößen aber fast wie 1 : 2. Mit dem einfachen Unterschied der Fettaufteilung im Gewebe ist demnach der Stoffwechselunterschied zwischen dem kleinzelligen Unterhautfettgewebe und den großzelligen Fettorganen, auch bei Berücksichtigung der Fehlerbreite solcher Überschlagsrechnungen nicht ausschließlich zu erklären. Wir müssen annehmen, daß daneben plasmatische und funktionelle Verschiedenheiten vorhanden sind, die aus dem histologischen Bild allein nicht hervorgehen.

Die Tabelle 1 der optimal ernährten Tiere zeigt ferner, daß gleich schwere Tiere (Nr. 5 und 6) sehr verschiedene Fettorgangewichte haben können, und daß bald das eine, bald das andere Organ das höhere Gewicht zeigt. Vor dem Töten der Tiere läßt sich das meist nicht beurteilen. Trotzdem zeigen die Zellgrößen untereinander recht gute Übereinstimmung. Wir haben aus der in μ gemessenen Zellgröße und dem in % des Tiergewichts[5] ausgedrückten Fettkörpergewicht einen Quotienten gebildet, der erkennen lassen soll, ob im Hunger Zellgrößen und Gewebemengen im gleichen Maße kleiner werden. Durch den Faktor 50 im Nenner wird der Quotient für das normale Gewebe in den Bereich von 1 gebracht, nur das magere Tier Nr. 6 geht beträchtlich darüber hinaus. Im Hunger (Tabelle 2) erfolgt in den ersten Tagen die Abnahme der Zellgrößen sehr rasch. Es ist histologisch kein Anhalt dafür zu gewinnen, daß die Fettlager zeitlich wesentlich verschieden angegriffen werden; sie verfallen also etwa gleichmäßig der Entspeicherung. Am 4. Hungertag wurden zufällig zwei besonders fette Tiere verwendet, die noch große Zelldurchmesser und hohe relative Fettkörpergewichte hatten. In späteren Hungertagen erfolgt die Abnahme der Zellgrößen langsamer. Am 12. Hungertag betragen die

[5] Bei Hungertieren das Gewicht vor Beginn des Hungers.

Tabelle 2. Hungertiere.

Tage Hunger		I Tiergewicht in g		II Fettkörpergewicht in g		III Zellgröße in μ			IV Fettkörpergewicht in % d. Tiergewichts		V Quotient III / IV · 50	
		vor Hunger	nach Hunger	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Unterhautfett	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper	Retroperitonealfett	Hodenfettkörper
1	a)	355	340	6,1	5,5	94,1	90,7	77,4	1,72	1,55	1,31	1,17
	b)	271	258	2,7	3,5	75,9	76,6	58,8	1,00	1,30		
2	a)	336	311	4,2	4,1	68,9	66,4	51,2	1,25	1,37	1,19	1,36
	b)	278	243	3,4	2,4	78,8	75,8	68,1	1,22	0,86		
3	a)	303	262	3,0	3,3	71,3	66,1	57,7	0,99	1,09	1,76	1,47
	b)	277	242	2,2	2,5	80,3	77,6	61,1	0,80	0,90		
4	a)	311	266	3,8	5,1	75,9	78,6	55,4	1,22	1,64	1,29	0,88
	b)	280	246	3,5	5,5	83,6	77,2	66,2	1,25	1,96		
5	a)	307	247	3,5	4,2	71,2	76,1	57,2	1,14	1,36	2,10	1,38
	b)	272	231	1,4	2,6	75,1	78,3	65,4	0,51	0,96		
6		273	222	0,96	1,1	75,3	76,1	68,7	0,96	1,14	1,57	1,34
7	a)	275	217	2,2	2,9	68,7	66,2	56,5	0,80	1,06	2,29	1,57
	b)	284	213	1,3	2,2	70,0	73,7	62,0	0,46	0,78		
8	a)	275	205	1,5	2,4	57,8	56,4	52,3	0,55	0,87	2,01	1,35
	b)	280	213	2,1	2,8	71,6	69,4	59,6	0,75	1,00		
9		287	208	0,7	0,8	62,1	58,8	46,7	0,69	0,80	1,77	1,47
10	a)	310	216	0,8	2,7	62,0	60,3	49,6	0,27	0,87	3,31	1,53
	b)	287	206	2,1	2,5	73,8	69,5	57,6	0,73	0,87		
11		270	178	0,2	0,4	61,4	61,0	38,9	0,19	0,37	6,49	3,29
12	a)	282	183	0,6	1,5	42,8	47,6	41,1	0,20	0,53	3,70	1,76
	b)	280	197	1,1	2,0	60,7	61,5	53,6	0,39	0,71		

Zelldurchmesser beim Hodenfettkörper und im Retroperitonealfett etwa noch 40%, beim Subcutanfett 34% der Normalgröße. Der Quotient aus Zellgröße und relativem Fettkörpergewicht steigt während des Hungers insbesondere für das Retroperitonealfett deutlich an. Wenn er auch normalerweise schon weit um 1 schwankt, so ist er hier im Mittel aus allen Hungerstadien doch 2,4 und kann über 6 steigen. Für das Unterhautfettgewebe konnte er nicht ermittelt werden, da eine genaue Gewichtsbestimmung des gesamten Subcutangewebes nicht möglich ist. Es geht aus den Messungen hervor, daß die Reduktion der mittleren Zellgrößen nicht Schritt hält mit der Abnahme der Fettkörpergröße. Diese Erscheinung läßt zweierlei Deutung zu, entweder es tritt im Hunger Verschmelzung kleinerer Fettzellen ein, wie sie Burkhardt[6] für das Explantat beschrieben hat, oder es gehen einzelne Fettzellen völlig zugrunde, während andere länger der Entspeicherung widerstehen. Darauf ist im folgenden von ganz anderen Gesichtspunkten aus noch zurückzukommen.

[6] Burkhardt: Arch. exp. Zellforschg. XVI, 185 (1934).

II. Über Fettabwanderung und Gewebsschwund.

Die starke Durchblutung der Fettorgane ist in ihrer physiologischen Bedeutung für den hungernden Organismus verständlich. Im histologischen Schnitt können prall gefüllte Kapillaren so zahlreich werden, daß räumlich gesehen sicher jede Zelle von einer Kapillare berührt wird. Auch im normalen Zustand, d. h. wenn die Fettorgane weder eine negative noch eine positive Bilanz aufweisen, sind diese Kapillaren vorhanden, nur treten sie mangels optimaler Durchblutung nicht weiter hervor. Eine Neubildung von Kapillaren während des Hungers haben wir nicht beobachten können, sie würde auch gar nicht im Einklang mit dem noch zu besprechenden

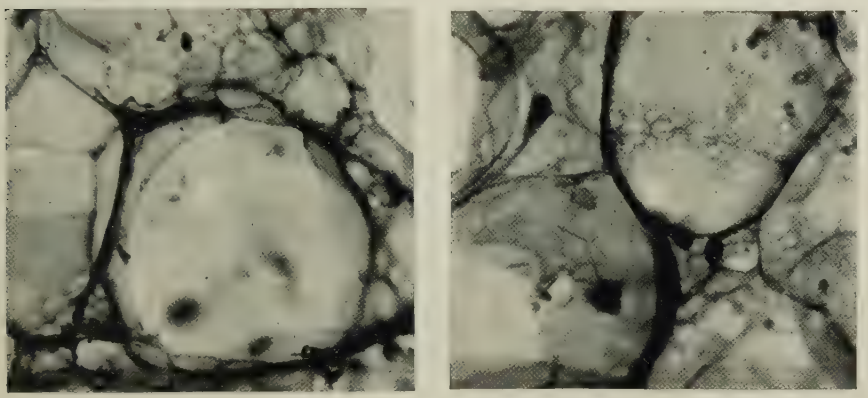


Abb. 1. 4 Tage Hunger. Retroperitonealfett.

Untergang von Zellen stehen. Außer durch die Füllung erscheinen aber die Kapillaren deshalb vermehrt, weil sie durch Zellverkleinerung näher aneinander rücken. Quantitativ durch Injektionspräparate haben wir das Verhalten nicht verfolgt. Unsere Tiere hungerten offenbar noch nicht lange genug, daß wir die von Flemming beschriebene Kapillaratresie hätten beobachten können.

Der Übergang des Fetts aus der Zelle in die Kapillare muß entsprechend der auftretenden Hungerlipaemie in Form feinster Tröpfchen durch die plasmatische Hülle der Zelle oder die synzytialen Verbindungen erfolgen. Schon im normalen „weißen" Gewebe magerer Tiere kann das Fett innerhalb der Zelle statt wie gewöhnlich in einer einzigen Kugel auch in mehreren vorhanden sein. Es weist dann immer auf vermehrte Tätigkeit im Sinne von Auf- oder Abbau hin, da zunächst beides die gleichen Bilder liefert. Entsprechend dem zunehmenden Abbau werden bei fortschreitendem Hunger solche Bilder vermehrter Aufteilung häufiger gefunden (Abb. 1). Es können größere Areale ausschließlich solche Zellen zeigen, so daß fast das Bild des braunen Gewebes entsteht, welches sonst an bestimmte anatomische Lokalisationen gebunden ist. Die grobe Aufteilung

zeigt alle Übergänge bis zu den feinsten, eben bei Betrachtung mit Ölimmersion sichtbaren Tröpfchen, also zu Größen, wie sie für den Übergang in die Blutbahn in Frage kommen. Wichtig scheint uns dabei, daß die feinere Aufteilung in besonders enger Beziehung zum Kern vor sich geht (Abb. 2). Das um den Kern angehäufte Plasma schließt einen dichten Kranz mit der Entfernung vom Kern kleiner werdende Fettröpfchen ein (Abb. 3). Der Kern selbst ist durch die ihm anliegenden Tropfen ein-

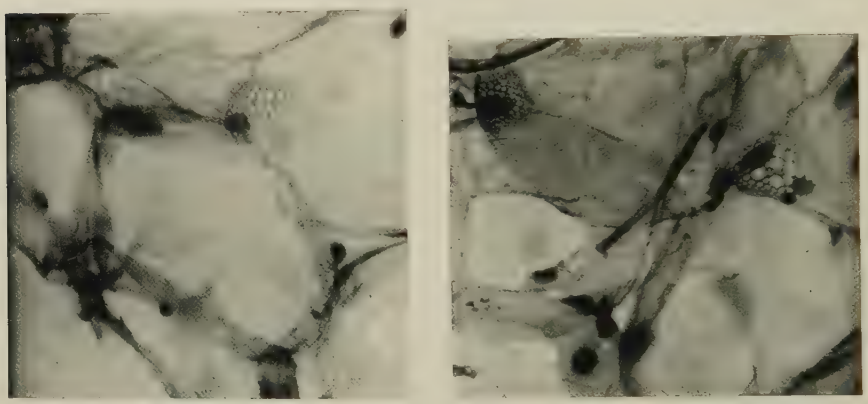


Abb. 2. 4 Tage Hunger. Hodenfettkörper.

gedrückt, in seiner Struktur verdichtet und stark färbbar ohne deutliches Kernkörperchen. Das läßt zweifellos auf eine Beteiligung des Kerns bei der Fettmobilisierung schließen. Schreitet der Fettschwund aus der Zelle fort, so findet man schließlich teils lockere, wie angenagt aussehende, teils geschrumpfte faltige, oder von Bruchlinien durchzogene oder vakuolisierte schwach färbbare Fettzellkerne in einem zarten Rest von Plasma, das noch einzelne kleinste Fettpünktchen enthält (Abb. 4). Die Kerne sind in ihrem Aufbau soweit gestört, daß sie dem Untergang durch Caryolysis zu verfallen scheinen. Es läßt sich so lückenlos eine Reihe feststellen von der gröbsten bis zur feinsten Aufteilung des Fetts in der Zelle unter Beteiligung des Kerns, die mit dem Untergang der ganzen Zelle endet. Abb. 5 zeigt Kerne von Hungergewebe mit umgebendem Plasma und Fetttropfen, welche die Kernkontur eindrücken, im Kernrand und im Innern des Kerns selbst liegen. Neben der langsamen und ziemlich alle Zellen gleich treffenden Fettabgabe gibt es danach noch die beschriebene zweite Möglichkeit, die offenbar besonders dann beschritten wird, wenn die Ab-

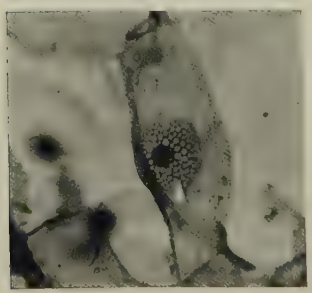
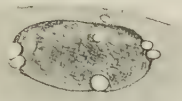


Abb. 3. 3 Tage Hunger. Hodenfettkörper.

gabe des Speicherstoffs möglichst rasch erfolgen muß. Man hat den Eindruck, daß vom Kern aus eine Aufteilung der Fettkugeln erfolgt, wobei die kleinsten Teilkugeln sich vom Kern zur Peripherie der Zelle weg bewegen, die größeren ihm anliegen bleiben, wodurch das charakteristische Bild (Abb. 3) entsteht. Welchen quantitativen Anteil diese Form des Fettschwunds am ganzen Vorgang hat, läßt sich aus der Dichte solcher Bilder im Schnitt nicht beurteilen, da uns eine Vorstellung von der Geschwindigkeit des Ablaufs der Fettaufteilung fehlt.



Die Kerne der ausschließlich durch Verkleinerung entspeichernden Zellen zeigen

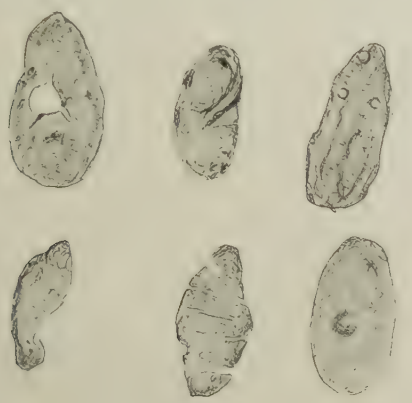


Abb. 4.

Abb. 5.

keine Größenänderungen im Hunger und lassen auch sonst keine auffallende Beteiligung erkennen. Hin und wieder haben wir Lochkerne gesehen. Die meisten Fettzellenkerne zeigen ein zartes Chromatingerüst mit einem (Abb. 4 rechts unten) oder auch zwei deutlichen Kernkörperchen, auch noch nach 16 Tagen Hunger. Daneben zeigen andere Kerne schon frühzeitig eine dichtere und weniger klare Struktur, oft mit kleinen Fetteinschlüssen im umgebenden Plasma. Im ganzen liegen die Kerne mit zunehmender Hungerzeit dichter, wie es dem Kleinerwerden der Fetteinschlüsse entspricht. Einzelne Bindegewebs- und Kapillarwandkerne verlieren die sonst glatten Konturen, werden übermäßig stark färbbar und erscheinen verklumpt. Nester von gehäuften Kernen können nicht immer genau auf ihre Herkunft angesprochen werden. Zwei Arten von Zellgruppen lassen sich aber deutlich unterscheiden. Einmal handelt es sich um Anhäufungen solcher Kerne, wie sie Abb. 4 wiedergibt, zum anderen liegen Zellen mit stark granuliertem Protoplasma vor, wie sie J. Schaffer[7] als entspeicherte (nicht untergehende) beschreibt. Nicht

[7] Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen II 2, 125 (1930).

regelmäßig fallen frei im Gewebe liegende kleine Lymphocyten und Jugendformen von Leucocyten auf, deren Protoplasma häufig eosinophil ist. Nordmann glaubt, daß sie bei verlangsamtem Blutstrom aus den Gefäßen austreten. Möglicherweise sind sie am Gewebeabbau wesentlich beteiligt. Der Nachweis des Verschwindens von Zellen und damit der echten Atrophie des Gewebes, worauf es uns hier ankommt, ist jedoch an den Fettzellen selbst am besten zu erbringen und führt hier zu Bildern, wie sie nur für den Abbau, nicht für die Einspeicherung von Fett bezeichnend sind.

Unsere Auffassung vom vollkommenen Untergang ganzer Fettzellen erklärt nicht nur die im ersten Abschnitt beschriebene relativ verlangsamte Zellgrößenabnahme, sondern sie ermöglicht auch die früher als Wucheratrophie von Flemming[8] beschriebene und von späteren Autoren immer wieder gesehene Erscheinung des Auftretens von Riesenzellen zwanglos zu deuten. Wir schließen uns dabei der Auffassung Wassermanns an, daß es sich primär um ein örtlich vermindertes Vermögen des Reticulums, die Fettkugel abzubauen, handelt. Tatsächlich haben wir nie Riesenzellen gemessen, die größer als normale Zellen gewesen wären. Sie erscheinen lediglich größer, weil sie von teilweise entspeicherten kleinen Zellen umgeben sind. Beachten wir hierbei noch, daß überhaupt im Hunger die Zellgrößen erheblich größere Unterschiede zeigen als im „Normalgewebe", so wird deutlich, daß die „Riesenzelle" nur einen Extremfall der Tatsache darstellt, daß die einzelnen Fettkugeln verschieden rasch abgebaut werden. Das andere Extrem stellt die Zelle dar, welche unter Beteiligung des Kerns rasch ihr ganzes Fett aufteilt und in eine Form bringt, welche den Übergang in die Blutbahn gestattet, wobei die Zelle als ganzes, oder jedenfalls der beteiligte Kern mit zugrunde geht.

Solche Bilder finden sich schon in den ersten Hungertagen. Wir haben somit einen Untergang von Zellen längst, bevor das Tier etwa zur Beschaffung von Nährstoffen genötigt wäre Gewebe abzubauen. Wassermann hat bei seinen Mäusen diese Erscheinung nicht beobachtet, weist aber schon darauf hin, wie wichtig es speziell für den Kliniker ist, zu wissen, ob bei Entfettung lediglich eine Entleerung des fettspeichernden Reticulums, oder auch eine Einschmelzung des Gewebes erreicht wird. Es ist möglich, daß sich Maus und Ratte hierin verschieden verhalten, weil auch die Widerstandsfähigkeit gegen Hunger bei diesen Tieren so außerordentlich verschieden ist. Für die menschlichen Formen allgemeiner und lokalisierter Fettsucht ist es sogar wahrscheinlich, daß derartige Unterschiede bestehen, daß es also Fettsuchten gibt, bei welchen das Fettgewebe durch unsere therapeutischen Maßnahmen entspeichert und eingeschmolzen wird, andere, die nur mit Entspeicherung reagieren und solche, die überhaupt nicht zur

[8] Arch. mikr. Anat. **7**, 330 (1871).

Entspeicherung zu bringen sind, wie es von lokalisierten Formen und echten Lipomen bekannt ist.

Zum Schluß ist es uns eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat von Krehl für die stete Förderung unserer Arbeit zu danken. In gleicher Weise sind wir Herrn Professor Hoepke vom Anatomischen Institut für seinen fachmännischen Rat und die Durchsicht unserer Präparate zu großem Dank verpflichtet. Herr Dr. Ruska hat uns sehr dankenswert unterstützt.

Zusammenfassung.

Im Hunger nimmt die durchschnittliche Größe der Fettzellen langsamer ab als das Gewicht der ganzen Fettorgane. Zur Klärung dieses Befundes kann gezeigt werden, daß zwischen den langsam entspeicherten Fettzellen einzelne Zellen über die Aufteilung des gespeicherten Fettes unter lebhafter Beteiligung ihres Kerns der völligen Atrophie verfallen.

Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für medizinische Forschung. Institut für Pathologie (Direktor Prof. Krehl) in Heidelberg.

Die Chlorausscheidung des Hundes bei Zufuhr großer Wassermengen.

Von

Lotte Wolff.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. VII. 1935.)

Wenn Menschen etwa zwei Wochen lang größere Wassermengen (6—10 Liter) täglich trinken[1], so bekommen manche großen Durst, so daß sie nach 14 Tagen Mühe haben, das Trinken sich wieder abzugewöhnen. Das trifft die einen (z. B. Veil-Regnier, Kunstmann), aber nicht alle (2 Schüler von Strauss und Nonnenbruch). Dabei wird Kochsalz bei allen, bei denen das Wassertrinken zu großen Harnmengen führt, in mehr oder weniger starkem Maße ausgeschieden; die Kochsalzabgabe hält bei manchen noch nach Aufhören des Trinkens an. Der osmotische Druck im Blut und Harn kann ansteigen.

Dr. Kunstmann veranlaßte mich, an zwei Hunden von gleichem Wurf den gleichen Versuch möglichst lange durchzuführen, um dann die Kochsalzdepots zu untersuchen.

Ich nahm zwei Terrier des gleichen Wurfs. Die Hunde erhielten Hundekuchen. Jeder fraß davon im Durchschnitt 150 g am Tage. 1 g Hundekuchen enthielt 1,45 mg Cl. Unser Leitungswasser enthielt im Liter 16 mg Cl. Wir mußten, um die Tiere zum Trinken zu bringen, eine kleine Menge genau gemessener Milch in der Trinkperiode zum Futter geben. 1 ccm der Milch enthielt 0,87 mg Cl. Täglich wurde die Chlorausscheidung im Harn nach Volhards Methode bestimmt. Zahlreiche Untersuchungen des Stuhls wurden ausgeführt. Der Hund schied täglich ungefähr 0,05 g Cl im Stuhl aus. Diese Menge wurde zur täglich aus dem Harn analysierten Chlormenge zugezählt.

1. Vorperiode von 16 Tagen, 1. bis 16. Februar.

Hund I, Gewicht 6900 g, fraß am Tage etwa 150 g Hundekuchen, manche Tage mehr, manche weniger, und soff 100 g Wasser + 200 g Milch = im ganzen 6,175 g Cl; Ausscheidung 6,352 g Cl. Bei Hund II, Gewicht 6900 g, sind die Werte: Zufuhr 6,470 g Cl; Ausscheidung 6,419 g Cl.

2. Trinkperiode von 141 Tagen, 17. Februar bis 7. Juli.

Da während dieser Zeit die Hunde in die Klinik umzogen, wo sie von mir gefüttert und genau wie im Kaiser Wilhelm-Institut gehalten wurden, da aber trotz der gleichen Haltung sich einige Veränderungen einstellten,

[1] Kunstmann: Arch. f. exper. Path. **170**, 701 (1933).

so teilen wir die Trinkperiode besser in Periode a) im Kaiser Wilhelm-Institut = 69 Tage und Periode b) in der medizinischen Klinik = 72 Tage.

	Periode a			Periode b	
	Chlorzufuhr in g	Chlorausfuhr in g		Chlorzufuhr in g	Chlorausfuhr in g
Hund I . .	24,236	31,579	Hund I . .	22,381	37,803
Hund II . .	21,371	28,398	Hund II . .	17,573	19,893

Im Anfang des Aufenthaltes in der medizinischen Klinik hat Hund I weniger gefressen und stark abgenommen. Das hat damit zusammengehangen, daß ich gerade in diesen Tagen aus äußeren Gründen nicht in der Lage war, den Hunden in der gewohnten Weise zum Fressen und Saufen zuzureden, sie gewissermaßen in Suggestion zu halten. Das Gewicht von Hund I hatte sich bis dahin zwischen 7100 und 6900 g bewegt. Jetzt nahm er auf 6300 g, 6200 g, 6100 und 6000 g ab und schwankte dann bis zum Schluß der Trinkperiode zwischen 6000 und 6200 g. In der Nachperiode stieg er auf 6300 g. Er fraß die größte Zeit etwa 150 g Hundekuchen täglich. Diese Nahrungsaufnahme reicht also aus zur Erhaltung des Gewichts. In der Zeit der Gewichtsabnahme fraß er weniger, ungefähr 50 g am Tage. Deswegen nahm er ab. Hund II, der in der Vorperiode 6800—7000 g wog, ging während des ersten Teiles der Trinkperiode bis auf 7500 g in die Höhe, nahm in ihrem zweiten Teil bis 6300 g ab und stieg in der Nachperiode wieder auf sein mittleres Gewicht 6900 g.

Während der ganzen so vielwöchigen Fütterung der beiden Tiere gelang es mir nie, beide Hunde zu sehr reichlichem Trinken zu bewegen. Bei Hund I war das möglich bis 2200 ccm Wasser + 300 ccm Milch, bei Hund II sind wir längst nicht so hoch gekommen; und das bei beiden Hunden, die Brüder sind! Also auch hier wieder haben wir das Individuelle und Konstitutionelle. Es wird natürlich bedeutungsvoll sein, solche Dinge später an Hunden zu untersuchen, die aus länger fortgeführten gleichen Zuchten stammen.

3. Nachperiode von 20 Tagen, 8. bis 26. Juli.

Es wird also bei beiden Hunden Chlor retiniert. Während dieser Zeit wurde die Trinkmenge von den Tieren frei gewählt. Die Wassermenge, die getrunken wurde, war oft 0 oder immer sehr klein, dann etwa 70 ccm am Tage. Zu einer Trinksucht ist es bei keinem der Tiere, nachdem mit der größeren Wasserzufuhr aufgehört war, gekommen.

Periode:	Chlorzufuhr in g	Chlorausfuhr in g
Hund I	6,794	6,336
Hund II	7,235	6,965

Wir haben an den Hunden außer Chlor noch Na, K, Ca vom 1. Februar an bis 31. März untersucht. Da sich aber, von den gewöhnlichen Schwankungen abgesehen, keine Neigung zeigte, nach oben oder nach unten zu gehen, so haben wir diese Untersuchungen vom 31. März an ausgelassen.

Es gelang also nur bei einem von zwei Brüdern eine stärkere Aufnahme und Ausscheidung von Wasser zu erreichen. Wie Abb. 1 zeigt, geht bei höheren Harnmengen eine Auswaschung des Organismus von Chlor vor sich, und der Chlorverlust geht auch der Harnmenge ungefähr parallel

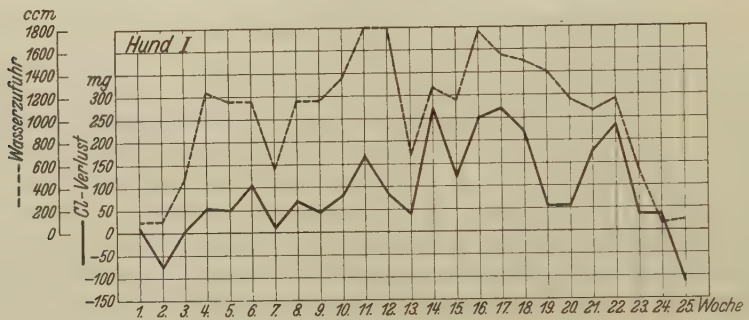


Abb. 1.

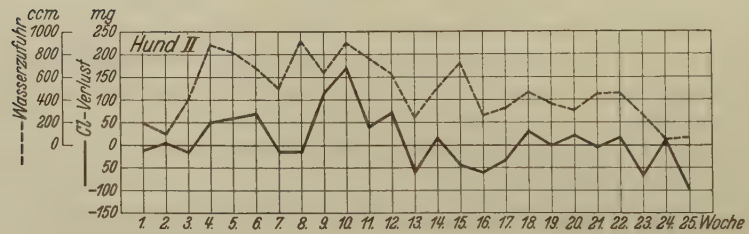


Abb. 2.

(Abb. 1 und 2). Bei Hund II, dessen Harnmenge 900 ccm nicht überstieg, kam es in der Nachperiode wie bei Hund I zu einer Einsparung von Chlor. Hund I, der Wasser und Milch gut soff, und dessen tägliche Harnmenge 1600 ccm erreichte, hatte eine gute Ausschwemmung von Chlor. Nur während der Nachperiode fand eine Einsparung von Chlor statt.

Hund I verlor im ganzen in 157 Tagen 22,942 g Chlor, Hund II verlor 9,516 g Chlor.

Am Kochsalzgehalt des Blutes war nichts Besonderes zu sehen.

Hund I	675 mg%	570 mg%
Hund II	620 mg%	575 mg%

Der Kochsalzwert war anfangs ziemlich hoch und sank dann unter Schwankungen auf gewöhnliche Werte. Der Stickstoffwert bei Hund I war anfangs etwas höher, ebenso wie sein Chlorgehalt, hielt sich aber sonst

in gewöhnlichen Grenzen. Der Hämoglobingehalt des Blutes, die Trockensubstanz des Serums und die des Gesamtblutes hielten sich gleichfalls in den gewöhnlichen Grenzen.

Nach Beendigung der Nachperiode wurden beide Hunde getötet. Der Chlorgehalt der Haut war bei Hund I normal 0,143%. Tabulae biologicae Bd. 3, S. 365 und 419 geben als normal 0,145% an. Bei Hund II fanden wir 0,084 gegenüber 0,145% der Norm, also beinahe nur die Hälfte. Im Muskel hatte Hund I 0,079%, Hund II 0,051%. Die Tabulae biologicae geben 0,061 und 0,070% als Grenzen der Norm an. Leber bei Hund I war 0,100%, bei Hund II 0,120%, in den Tabulae sind 0,110% angegeben. In der Niere hatte Hund I 0,197%, Hund II 0,222% Chlor. Als die Grenzen für den Chlorgehalt der Niere sind in den Tabulae 0,122 und 0,360% angegeben.

Man kann also sagen: Unklar bleibt an sich der niedere Wert des Chlors in der Haut mit 0,084% bei Hund II. Dieser Hund war an sich gedrungener und fetter als Hund I. In den Tabulae werden für fette Haut als Mittelwert 0,070% Chlor angegeben; das liegt also sehr nahe bei unserem Wert.

Will man wissen, woher das aus unserem Hunde ausgeschwemmte Kochsalz stammt, so läßt sich an unseren Untersuchungen eine sichere Angabe nicht machen, weil wir die Gewichte der Organe nicht kennen und die Organgewichte vor dem Versuch überhaupt nicht kennen können. Dafür müßte man so große Zahlen haben, daß die mittleren Zahlen der Organgewichte vor dem Versuch berechnet werden könnten.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Wenn es gelingt, beim Hunde durch Trinken von Wasser größere Harnmengen zu erzielen, so führen diese gewisse, und zwar nicht kleine Chlormengen aus dem Tiere aus.

2. Unser Hund I verlor bei dem Gewicht von 6300 g (im Mittel) in 157 Tagen ungefähr 38 g Kochsalz. Irgendwelche Störungen haben wir an dem Hunde nicht gesehen.

3. Aus welchen Organen das Chlor stammt, wissen wir nicht. Jedenfalls nicht entfernt allein aus dem Blut.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir herzlich für die Überlassung von Apparaten.

Aus der physikalisch-chemischen Abteilung des Instituto Butantan in São Paulo, Brasilien

Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung Bothrops.

I. Mitteilung: Die blutgerinnungsfördernde Wirkung und die Reinigung des Giftdrüsensekretes der Bothrops jararaca*.

Von

D. von Klobusitzky.

(Eingegangen am 12. VI. 1935.)

Seit den Veröffentlichungen von Brainard und Martin[1], in denen die intravaskuläre Gerinnung des Blutes auf Wirkung des Klapperschlangengiftes (Fam. Crotalidae) bzw. des Giftes der australischen „schwarzen Schlange" (Pseudechis porphyriacus) beschrieben wurde, befaßten sich zahlreiche Arbeiten mit dem gerinnungsfördernden Effekt der verschiedenen Schlangengifte. In der jüngsten Zeit hat es Holden[2] versucht, die gerinnungsfördernde Substanz aus dem Giftdrüsensekret verschiedener australischer Schlangen in einer aktiven Form mittels Adsorption zu isolieren, jedoch ohne Erfolg. Macfarlane und Barnett[3] berichten über die gerinnungsfördernde Wirkung des Giftes der Vipera russellii auf das Blut von Hämolytikern. Ebenso sind die Arbeiten von Peck[4], Peck und Goldberger[5] erwähnenswert, die der Anwendung des Schlangengiftes bei der Behandlung von hämorrhagischen Diathesen und Gebärmutterblutungen gute Resultate zuschreiben. Schließlich sei noch auf die Mitteilung von Barnett und Macfarlane[6] hingewiesen, in welcher die Ergebnisse vergleichender Studien über die Behandlung der Hämophilie mittels Gifte verschiedener Schlangen (Fam. Colubridae, Viperidae, Crotalidae) zusammengestellt sind.

Aus den Literaturangaben läßt sich aber feststellen, daß — trotz der großen Anzahl von älteren und neueren Arbeiten — die Auffassungen der verschiedenen Verfasser hinsichtlich zwei Punkten auseinandergehen.

---

* Vortrag gehalten am 8. April 1935 in der an die Soc. de Biol. de Paris angegliederten Sociedade de Biologia de São Paulo.

[1] Ältere Literatur sowie geschichtliche Einzelheiten: Martin, C. J.: J. of Physiol. **15**, 380 (1893); Houssay, B. A. u. J. Negrete: Rev. Inst. Bacteriol. Buenos Aires **1**, 341 (1918); Houssay, B. A. u. A. Sordelli: Ebenda, S. 485 und **2**, 151 (1919); Kraus, R. u. Fr. Werner: Giftschlangen und die Serumbehandlung der Schlangenbisse. Jena, Gustav Fischer, 1931. — [2] Holden, H. F.: Austr. J. Exp. Biol. and Med. **11**, 1 (1933). — [3] Macfarlane, R. G. u. B. Barnett: Lancet **227**, 985 (1934). — [4] Peck, S. M.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **29**, 579 (1932). — [5] Peck, S. M. u. M. A. Goldberger: Amer. J. Obstetrics and Gynecol. **25**, 887 (1933). — [6] Barnett, B. u. R. G. Macfarlane: Proc. Zool. Soc. Teil **4**, 977 (1934).

Einige, nämlich (Arthus[7], Houssay, Sordelli und Negrete[1]) schreiben auch den gerinnungsfördernden Effekt der eigentlichen toxischen Substanz zu und nehmen an, daß dieselbe einen Fermentcharakter besitzt, währenddem andere (Morawitz[8], Holden[2]) sich dahin äußern, daß die gerinnungsfördernde Wirkung mit der toxischen Eigenschaft gar nichts zu tun hat. Andererseits wird die Tatsache, daß das Giftdrüsensekret der gleichen Schlangenart einmal hämolysierend, ein andermal wieder gerinnungsfördernd wirkt, von der Mehrzahl der Verfasser (Arthus, Houssay, Noc[9], Calmette[10]) Substanzen von gleichem Charakter zugeschrieben, dagegen Faust[11] behauptet, daß nur die hämolytische Wirkung von der eigentlichen Giftsubstanz verursacht wird, währenddem die Gerinnungsförderung auf ein Enzym zurückzuführen sei.

Die wichtigsten Arbeiten über die gerinnungsfördernde bzw. hämolysierende Eigenschaft des Giftes der Bothropiden (früher wurden sie Lachesis genannt) wurden von Lacerda[12], Arthus und seinen Mitarbeitern[13], Noc[9], Brazil und Rangel Pestana[14], Sammartino[15], Houssay und Sordelli[16], Rangel Pestana[17] und von Houssay und Negrete[18] veröffentlicht. Die Folgerungen dieser Verfasser gehen ziemlich auseinander, so z. B. nach Lacerda, Brazil und Rangel Pestana bleibt das Blut der Laboratoriumstiere nach Injektionen des Schlangengiftes flüssig, nach Sammartino verursacht die Vergiftung mit dem Drüsensekret der Bothrops alternata eine herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit, wogegen Arthus fand, daß die Verabreichung von kleinen Dosen des Giftes zu Thrombose und die von größeren Dosen zu einer vorübergehenden Förderung der Gerinnungsfähigkeit mit darauffolgender anhaltender Ungerinnbarkeit führt. Houssay und seine Mitarbeiter äußern sich dahin, daß alle Bothropsgifte koagulationshemmend wirken und die Gerinnung sei von einem im Drüsensekret gewisser Angehörigen dieser Art vorkommenden Thrombin verursacht. Nach Rangel Pestana soll die hämolytische Wirkung der Gifte der Bothropiden nur sehr gering sein und es besteht kein Zusammenhang zwischen der toxischen und hämolytischen Wirkung des Giftes. Noc äußert sich dahin, daß das Bothropidengift gerinnungsfördernd ist, und nach ihm besteht die Rolle der Giftsubstanz darin, daß sie die Bildung des freien Thrombins begünstigt.

---

[7] Arthus, M.: Arch. internat. Physiol. **12**, 369 (1912); C. r. Soc. Biol. Paris **82**, 416 (1919). — [8] Morawitz, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **80**, 340 (1904). — [9] Noc, F.: Ann. Inst. Pasteur **18**, 387 (1904). — [10] Calmette, A.: Les Venins, Masson & Cie, Paris, 1907. — [11] Faust, E. S.: Arch. f. exper. Path. **56**, 236 (1907). — [12] Lacerda Filho: Arch. Museu Nac. Rio de Janeiro **2**, 1 (1878). — [13] Arthus, M., Silberminz, B. Stawska, Nadine u. N. Rachatt: Zitiert nach Houssay, B. A. u. A. Sordelli: Rev. Inst. Bacteriol. Buenos Aires **1**, 485 (1918). — [14] Brazil, V. u. B. Rangel Pestana: Rev. Med. de S. Paulo **12**, 375, 415, 439 (1909). — [15] Sammartino, S.: Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Buenos Aires, 1917, zitiert nach Houssay, B. A. u. A. Sordelli: Ebenda **2**, 151 (1919). — [16] Houssay, B. A. u. A. Sordelli: Ebenda. — [17] Rangel Pestana, B.: Collect. Trabs. Inst. Butantan **1**, 63 (1901—1917). — [18] Houssay, B. A. u. J. Negrete: Ebenda **1**, 341 (1918).

Das Ziel der gegenwärtigen Versuche war, die Ursachen dieser einander entgegengesetzten Meinungen aufzuklären, und der vorliegende Teil bezieht sich auf das Gift der Bothrops jararaca. Um unserem Ziel näher zu kommen, wurden Versuche mit dem nativen Sekret der Giftdrüsen, mit den aus dem eingetrockneten Sekret hergestellten Lösungen und schließlich mit Lösungen des gereinigten, von Eiweißkörpern und Eiweißabbauprodukten sowie von Mineralsubstanzen befreiten Giftes durchgeführt.

Zwecks Raumersparnis geben wir aus jedem Versuchstyp ein einziges Beispiel wieder.

Methodisches im allgemeinen.

Das native Drüsensekret wurde durch Auspressen der Giftdrüsen in ein mit sauberer Leinwand eingebundenes Becherglas gewonnen und von den unlöslichen Bestandteilen durch Zentrifugieren befreit. Die Herstellung der Trockensubstanz geschah durch Eintrocknen des so gereinigten Sekrets in dem Brutschrank bei 37°. Die Gewichtskonstanz wird in der Regel nach 8—10 Tagen erreicht. Die Lösungen wurden noch einmal filtriert, um sie von den immer vorhandenen Zellresten zu befreien.

Die gerinnungsfördernde Wirkung wurde in der Regel an Pferdeblut, welches 0,3% $(COONa)_2$ enthalten hat, bestimmt. Gewöhnlich wurden die Versuche auf die Art der Fermentexperimente durchgeführt, und zwar so, daß in jedes Rohr die gleiche Blutmenge gegeben wurde. In das erste Röhrchen der Serie wurde die untersuchte Lösung unverdünnt, in das zweite mit dem gleichen Volumen einer physiologischen NaCl-Lösung verdünnt gegeben. Die weiteren Verdünnungen wurden immer mit dem gleichen Volumen der erwähnten NaCl-Lösung gemacht, so daß man mit Verdünnungen von 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 usw. gearbeitet hat. Als Gerinnung wurde die vollkommene Gerinnung betrachtet, d. h. diejenige Zeit wurde abgelesen, welche notwendig war, um eine solche Gerinnung zustandekommen zu lassen, daß das Blut seine Lage im Röhrchen auch dann nicht, wenn es mit der Mündung nach unten gehalten wurde, geändert hat. Da die verwendete Blutmenge genügend groß war, um die von der Temperatur verursachten Fehlerquellen auszugleichen, wurden die Versuche einfach bei Zimmertemperatur, welche zwischen 23 und 25° schwankte, durchgeführt.

Die toxische Wirkung der Lösungen wurde mit der im Institut üblichen Methode, durch intravenöse Injektionen bei Tauben bestimmt und als kleinste tödliche Dosis (k. t. D.) wurde diejenige Menge betrachtet, welche eben genügte, um den Tod innerhalb von 20 Minuten herbeizuführen*.

I. Versuche mit dem nativen Drüsensekret.

Das native Sekret war ein Gemisch, ausgepreßt aus ungefähr 50 Jararacas und stellte eine durchsichtige, hellgelbe, viskose Flüssigkeit von schwach saurer Reaktion dar (das mit der Platinelektrode und dem Wasserstoffgas bestimmte p_H betrug 5,46). Da der Trockengehalt des nativen Sekretes nach den Bestimmungen von Brazil und Rangel Pestana[14] durchschnittlich 33% beträgt, wurde es im Verhältnis von 1 : 32 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Die k. t. D. war 0,05 mg. Die gerinnungsfördernde Wirkung ist aus der Tabelle 1 ersichtlich.

* Fast alle Bestimmungen der Giftwirkung wurden von Herrn Koll. Dr. José B. Arantes, dem Leiter der immunologischen Abteilung, durchgeführt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danke.

Tabelle 1. 5 ccm Oxalatblut und 1 ccm 1 : 32 verdünntes natives Drüsensekret.

Rohr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Verdünnung	unverdünnt	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Gerinnung	nicht gerinnen		2′	2′	2′ 5″	2′ 5″	2′ 30″	3′ 40″	10′	12′ 15″	13′	14′

In den Röhren 1, 2 und 3 war das Blut nach 2 Stunden hämolysiert. Das native, unverdünnte Sekret in dem gleichen Verhältnis (5 ccm Oxalatblut und 1 ccm Sekret) angewendet, verursachte auch keine Gerinnung, sondern nur Hämolyse.

In einer anderen Versuchsserie wurden je 15 ccm aus der V. med. cub. genommenes Menschenblut in nativem Zustand verwendet. Aus diesem Blut wurden je 5 ccm in 3 Röhrchen gegeben. Das 1. Röhrchen (Nr. 1) enthielt 1 ccm des nativen Sekretes, das 2. (Nr. 2) 1 ccm des 1 : 1920 verdünnten nativen Sekretes (in diesem war also die Trockensubstanz-Konzentration $1‰$) und das 3. (Nr. 3) 1 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung. Das Resultat war wie folgt:

Nr. 1: Hämolyse binnen 2 Min.
Nr. 2: Gerinnung binnen 2 Min.
Nr. 3: Gerinnung in 7 Min.

Diese Daten zeigen uns, daß das native Sekret in einer Konzentration von 5,5% hämolysierend, in einer von 0,02 oder 0,01% gerinnungshemmend und in einer von 0,005% oder unterhalb derselben gerinnungsfördernd wirkt.

II. Versuche mit Giftlösungen.

Aus dem eingetrockneten Drüsensekret wurden Lösungen mit der Konzentration von $1‰$ bereitet. Die k. t. D. dieser Lösungen war, auf Trockenrückstand berechnet, 0,6 mg*.

Die sich auf die gerinnungsfördernde Wirkung solcher Lösungen bezogenen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. 5 ccm Oxalatblut und 1 ccm 0,1%ige Sekretlösung.

Rohr:	1	2	3	4	5	6
Verdünnung . .	unverdünnt	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
Gerinnung . . .	2′ 20″	3′ 55″	4′ 30″	9′ 20″	10′ 15″	13′ 20″

Rohr:	7	8	9	10	11	12	13
Verdünnung . .	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:1048
Gerinnung . . .	19′ 25″	56′	60′	297′	409′	675′	880′

* Ursprünglich war die k. t. D. 0,26 mg. Die Substanz wurde aber fein gepulvert und so 3 Jahre hindurch im Dunkeln aufbewahrt. Wir vermuten, daß die Abnahme der Giftwirkung auf eine leichte Oxydation, die von der Vergrößerung der Oberfläche bedingt bzw. sehr begünstigt war, zurückzuführen ist.

In einer anderen Versuchsserie wurde der Einfluß der Konzentration an der Hand einer 8,35%igen Lösung untersucht. Die Resultate lassen sich folgenderweise zusammenfassen:

Versuchsanordnung	Konzentration der Trockensubstanz in %	Erste Ablesung nach 1 Std.	Zweite Ablesung nach $3^1/_2$ Std.	Dritte Ablesung nach 19 Std.
5 ccm Oxalatblut + 1 ccm Giftlösung	1,4	flüssig	flüssig	hämolysiert
2 ccm Oxalatblut + 2 ccm Giftlösung	4,16	„	hämolysiert	
1 ccm Oxalatblut + 5 ccm Giftlösung	6,9	„	„	

Ähnliche Versuche wurden auch an nativem Pferdeblut, das aus der Vena jugularis genommen wurde, durchgeführt. Bei diesen Versuchen betrug die Konzentration des Drüsensekretes 2,78% und das Blut wurde aus der Vene direkt in die mit der entsprechenden Lösung gefüllten Röhrchen gelassen. Die nachstehenden Angaben geben die Resultate wieder:

Versuchsanordnung	Konzentration der Trockensubstanz in %	Erste Ablesung nach 1 Std.	Zweite Ablesung nach 19 Std.
5 ccm Blut + 1 ccm Sekretlösung	0,49	flüssig	hämolysiert
2 ccm Blut + 2 ccm Sekretlösung	1,39	„	„
1 ccm Blut + 5 ccm Sekretlösung	2,30	beginnende Hämolyse	„

Diese Versuche weisen übereinstimmend mit denen, in welchen natives Sekret angewendet wurde, darauf hin, daß die Wirkung des Sekretes hinsichtlich des nativen wie des Oxalatblutes in erster Linie von seiner Konzentration abhängig ist. In einer Konzentration von 0,4% oder darunter wird Gerinnung, in den Konzentrationen zwischen 0,4—4% Gerinnungshemmung und in noch größeren Konzentrationen eine binnen kurzer Zeit eintretende Hämolyse verursacht, wobei zu bemerken ist, daß diejenigen Konzentrationen, die einen gerinnungshemmenden Einfluß ausüben, nach längerer Zeit auch zur Hämolyse führen. Um eine Erklärung dieser verschiedenen, scheinbar von der toxischen Substanz verursachten Wirkungen zu finden, haben wir versucht, das eigentliche Gift von den übrigen Sekretbestandteilen zu trennen.

III. Reinigung des Sekrets und Isolierung des Giftkomplexes.

Da das Sekret außer der toxisch wirkenden Substanz bzw. Substanzen auch Eiweißkörper, Peptone, Fermente, Farbstoffe und verschiedene Salze enthält, muß der erste Schritt der Reinigung in einer Enteiweißung bestehen. Uns auf die Untersuchungen von Faust[19] stützend, haben wir die Ent-

[19] Faust, E. S.: Arch. f. exper. Path. **56**, 236 (1907); **64**, 244 (1911).

eiweißung mit Hitzekoagulation und Eisenhydroxydsol gemacht. Man kann mit beiden Methoden wirksame und von den typischen Eiweißkörpern befreite Lösungen erhalten, aber da beide den Nachteil haben, daß der Niederschlag einen Teil der Giftsubstanz mit sich reißt, wodurch unter Umständen sehr bedeutende Verluste entstehen können, haben wir für diesen Zweck das Calcium-β-naphtholsulfonat, das in dem Handel unter dem Namen Asaprol bekannt ist, nach der Vorschrift von Riedel[20] und die Adsorption an Tricalciumphosphat nach der Beschreibung Willstätters[21] angewendet. Es hat sich herausgestellt, daß das Asaprol nicht zu gebrauchen ist, da es die Giftsubstanz vollkommen zerstört. Die Adsorption an Tricalciumphosphat stellt ebenfalls keine ideale Methode dar, da man sie nur in bereits enteiweißten Lösungen anwenden kann, weil das Adsorptionsmittel auch einen Teil der Eiweißkörper bindet. Als Ergebnisse unserer diesbezüglichen Versuche lassen sich die folgenden zwei Methoden wiedergeben*.

Methode I. 20 g des getrockneten Drüsensekrets werden in 800 ccm 6%iger NaCl-Lösung gelöst. Diese Lösung besitzt nur eine leicht saure Reaktion (p_H 6,0), so daß sie zwecks Erleichterung der Fällung mittels einer 5%igen HCl-Lösung angesäuert werden muß (bis p_H 5,0). Nachher wird sie im Wasserbad unter lebhaftem Rühren 10 Minuten lang auf 70° gewärmt, wodurch der größte Teil der hitzekoagulierbaren Eiweißkörper ausfällt. Nach einem raschen Abkühlen wird das p_H mittels einer n/1 NaOH-Lösung auf 6,0 gebracht (eine Überschreitung dieses p_H-Wertes ist sorglich zu vermeiden, da die toxische Substanz sehr alkaliempfindlich ist). Jetzt wird die vollkommene Enteiweißung mit Hilfe einer 10%igen kolloidalen Eisenhydroxydlösung in einem Zylindergefäß durchgeführt, wobei auf das tropfenweise Hinzufügen des Fällungsmittels und auf ein lebhaftes Rühren besonders zu achten ist. In geeigneten Zeitabständen wird das Hinzufügen der Eisenlösung unterbrochen und nachdem sich der Niederschlag gesetzt hat, wird eine herausgenommene Probe mit dem Eisensol untersucht. Als die Fällung beendet ist, wird die Lösung im Kühlraum filtriert und nachher ihr Volumen auf 40 ccm eingeengt. Das Einengen wird durch Ultrafiltrieren im Kühlraum mittels 6%iger, im Wasser gehärteter Eisessigkollodiummembrane durchgeführt. Jetzt wird die eingeengte Lösung mit 20 ccm dest. Wasser in einem Zylindergefäß gewaschen. Diese Lösung enthält noch biuretpositive Substanzen, in erster Linie Peptone. Um diese zu entfernen, wurde die auch von Faust mit Erfolg angewendete Phosphorsäuremethode benutzt, welche bekanntlich darin besteht, daß man zu der peptonhaltigen Lösung tropfenweise von einer 10%igen Meta-Phosphorsäurelösung hinzufügt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat, in dem die Biuretreaktion negativ ausfallen muß — nachdem sein Volumen mit dest. Wasser auf 200 ccm ergänzt wurde —. mit dem gleichen Volumen wasserfreiem Alkohol versetzt. Die dadurch entstandene feine, milchige Trübung wird mittels Zentrifugieren entfernt. Die klare, hellgelb gefärbte Flüssigkeit wird mit dem dreifachen Volumen Alkohol versetzt. Das Präzipitat, welches unter anderen auch die toxische Substanz (toxischen Substanzen?) enthält, wird mit möglichst wenig Wasser in einen Pergamentsack gewaschen und 2 Tage hindurch gegen täglich zweimal gewechseltem dest. Wasser im Kühlraum dialysiert. Die

---

* Das für die Reindarstellung verwendete Material war die schon früher erwähnte Trockensubstanz in Pulverform mit der k. t. D. von 0,6 mg.

[20] Riedel, F.: Wiener klin. Wschr. **7**, 981 (1894). — [21] Kraut, H.: Methoden der Adsorption und Elution, in Oppenheimer, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen **3**, 445—485. Leipzig, G. Thieme, 1929.

Dialyse wird mit einer 8—10 Stunden lang dauernden Elektrodialyse beendet. Das Dialysat, welches nunmehr nur die Giftsubstanz enthält, wird mit C_2H_5OH nochmals umgefällt. Der Niederschlag wird im Vakuumexsikkator über H_2SO_4 im Brutschrank getrocknet. In 2 Tagen wird die Gewichtskonstanz erreicht. Ausbeute ungefähr 8%.

Methode II. Eine 10%ige Lösung des getrockneten rohen Giftes wird unter lebhaftem Rühren abwechselnd mit 6 ccm 9%iger Na_3PO_4- und 3 ccm 15%iger $CaCl_2$-Lösung versetzt. Zeitweise wird die Fällung unterbrochen und nachdem sich der Niederschlag zu Boden setzte, von der klaren Flüssigkeit eine Probe herausgenommen und ihre gerinnungsfördernde Wirkung an Oxalatblut untersucht. Die Adsorption muß so lange fortgesetzt werden, bis 1 ccm der Probe in der Verdünnung von 1 : 25 zu 5 ccm Oxalatblut gegeben binnen 15 Minuten keine Gerinnung hervorruft. Nach Beendigung der Adsorption wird das $Ca_3(PO_4)_2$ zentrifugiert und nachher in 10%iger CH_3COOH gelöst. Die Lösung wird im Kühlraum — wie oben beschrieben — so lange dialysiert, bis sie calciumfrei wird (meistens genügten 8 Tage). Die Eiweißkörper, deren Menge gering ist, werden mit Eisenhydroxydsol entfernt. Das eiweißfreie Filtrat wird durch Ultrafiltrieren bis 25 ccm eingeengt, um die Fällung mittels Meta-Phosphärsäure durchführen zu können. In einigen unserer Fälle war der Ultrafiltratrückstand vollkommen biuretfrei, so daß die Phosphorsäurefällung überflüssig war. Die biuretfreie Lösung wird mit dest. H_2O auf 100 ccm verdünnt und nachher mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt. Die weitere Reinigung und das Trocknen geschah, wie es unter Methode I beschrieben steht. Die Ausbeute war eine sehr wechselnde und die Methode wird nur deshalb angegeben, weil sie einmal größere Ausbeute (10,5%) lieferte, als das an erster Stelle erwähnte Verfahren.

Die mit diesen Methoden gewonnene Trockensubstanz ist ein amorphes, grüngelbes Pulver. Im Mikroskop stellt sie kleine, unregelmäßige, jedoch scharfe Kanten besitzende, kanariengelbe Plättchen dar, welche eine leicht marmorierte Struktur aufweisen. Mit Wasser oder mit 50%igem Alkohol gibt es kolloidale, stark schäumende Lösungen. Die k. t. D. war 0,2 mg. Die qualitativen Analysen* haben es gezeigt, daß der Körper stickstoff-, phosphor- und halogenfrei ist und ausschließlich aus C, H und O (?) besteht. Hydrolysiert mit Mineralsäuren lieferte es keine reduzierende Verbindung. Die Versuche, um es zu kristallisieren (durch Abkühlen, Aussalzen, Fällungsmitteln, Eindampfen) schlugen ausnahmslos fehl.

Vergleicht man die Eigenschaften dieses Materials mit denen des von Faust hergestellten Ophiotoxins und Crotalotoxins, so kann kein Zweifel darüber bestehen, daß es der bis jetzt in reinstem Zustande hergestellten toxischen Substanz des Giftes der B. jararaca entspricht. Obzwar es sehr wahrscheinlich ist, daß diese von uns isolierte Substanz keinen chemisch einheitlichen Körper darstellt, schlagen wir trotzdem vor — analog den Bezeichnungen von Faust —, dieselbe Bothropotoxin zu benennen. Die später zu isolierenden weiteren Bestandteile wären durch einzelne Buchstaben des griechischen Alphabets zu unterscheiden.

* Die Ergebnisse der quantitativen Analysen werden gemeinsam mit Herrn Koll. Dr. Paul König in dem zweiten Teil dieser Mitteilungsserie veröffentlicht.

Bevor wir auf die gerinnungsfördernde Wirkung des Bothropotoxins eingehen würden, möchten wir im folgenden noch einige Daten über die Zusammensetzung des Giftdrüsensekretes mitteilen*.

Stickstoffhaltige Substanzen. Es wurde mittels Bestimmungen nach der Kjeldahlschen Methode festgestellt, daß die Trockensubstanz 9,704% Stickstoff, wovon 8,971% aus den hitzekoagulierbaren Eiweißkörpern stammt, enthält. Auf Grund der mit gesättigter $(NH_4)_2SO$-Lösung durchgeführten Fraktionierung wurde festgestellt, daß die durch Hitze fällbaren Eiweißkörper aus Albuminen und Globulinen bestehen. Im Gegenteil zu Faust wurden im Sekret keine Albumosen gefunden, so daß nach der Fällung der typischen Eiweißkörper in der Lösung von den stickstoffhaltigen organischen Substanzen nur die Anwesenheit von Peptonen sich nachweisen läßt. Die Stickstoffbestimmungen zeigen uns, daß der größte Teil, d. h. 56,06% des Sekretes aus typischen Eiweißkörpern besteht.

Mit Petroläther extrahierbare Substanzen. Es wurden Proben der Trockensubstanz mit über 50° siedendem Petroläther in Soxhlet-Apparaten extrahiert. Die Gesamtmenge der so gewonnenen Substanzen betrug 5,296%. Man kann durch Anschauen mit bloßen Augen feststellen, daß das Ätherextrakt mindestens aus zwei verschiedenen Substanzen bestehen muß. Der eine Teil ist nämlich von dunkelbrauner, der andere von graugelber Farbe. Diese zwei Bestandteile lassen sich mittels Alkohol trennen, nämlich der braune Körper ist löslich in Alkohol oder in Wasser und unlöslich in Benzol oder Chloroform, dagegen löst sich der gelbe leicht in dem letzteren. Keiner von den beiden Körpern besitzt toxische oder gerinnungsfördernde Wirkungen und wir behalten es uns vor, über ihre chemischen Eigenschaften in einer späteren Mitteilung zu berichten. An dieser Stelle wollen wir nur so viel erwähnen, daß der wasser- und alkohollösliche Bestandteil mit HCl und metallischem Zn nicht reduzierbar ist, mit H_2O_2 oxydiert, wird er rosa und durch Oxydation mittels H_2SO_4 und $KMnO_4$ bräunlichschwarz. Behandelt man denselben mit 4 norm. NaOH, fällt ein leicht filtrierbarer kristallinischer Niederschlag von dunkelbrauner Farbe aus und das Filtrat ist farblos. Der Niederschlag erscheint unter dem Mikroskop als hellgelbe, große, unregelmäßige Kristalle.

Anorganische Bestandteile. Die Trockensubstanz hinterläßt nach Verbrennung in der Platinschale 4,437% Rückstand, in dem der Chlorgehalt (mit der Volhard-Salkowskischen Methode bestimmt) 0,179% beträgt. Ferner erwies sich der Rückstand als eisenfrei.

IV. Gerinnungsfördernde Wirkung des Bothropotoxins.

Für diese Versuche wurden mit physiologischer NaCl-Lösung hergestellte 0,1%ige Lösungen verwendet. Im übrigen wurde an der schon

* Die für diese Bestimmungen und Analysen verwendete Substanz stammte aus einem Gemisch von ungefähr 100000 Giftentnahmen, d. h. aus ungefähr 35000 Bothrops jararaca-s.

Tabelle 3.
Oxalat-Pferdeblut mit 0,1%igem Bothropotoxin (k. t. D. = 0,25 mg).

Röhrchen:	1	2	3	4	5
Verdünnung	unverdünnt	1 : 2	1 : 8	1 : 32	1 : 128
Gerinnungszeit	4′ 15″	7′	9′ 50″	15′	45′

beschriebenen allgemeinen Versuchsanordnung nichts geändert. Die Resultate einer Versuchsreihe sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Um den Einfluß der Konzentration festzustellen, wurden einige Versuche an Lösungen von höheren Konzentrationen bis zu 10% sowohl an Oxalat- als auch an nativem Blut durchgeführt. Auf Grund dieser Versuche wurde beobachtet, daß das Bothropotoxin oberhalb einer Konzentration von 1% die Gerinnung des nativen Blutes verhindert. Im Gegensatz zu den mit dem nativen Drüsensekret oder mit den Giftlösungen erzielten Resultaten verursachte aber das Bothropotoxin niemals eine Hämolyse. Von dieser Tatsache ausgehend, dachten wir daran, daß vielleicht auch die Gerinnungsförderung keine eigentliche Wirkung des Bothropotoxins, sondern ein von dem am Bothropotoxin noch gebunden gebliebenen Ferment verursachter enzymatischer Vorgang sei. Es wurden also Versuche unternommen, um mittels verschiedener Methoden, wie Elektrophorese, Ultrafiltration und Hitzezerstörung die zwei Wirkungen die toxische und die gerinnungsfördernde voneinander zu trennen. Alle diese Methoden schlugen aber fehl, und als Resultat derselben konnten wir nur feststellen, daß zwischen der toxischen und gerinnungsfördernden Wirkung des Bothropotoxins ein strenger Parallelismus besteht und die Abnahme der einen Wirkung von einer gleichmäßigen Abnahme der anderen begleitet ist.

Um diese Versuche wiederzugeben, führen wir die folgenden Auszüge der Versuchsprotokolle an:

a) Elektrophorese.

Konzentration der Bothropotoxinlösung: 0,1%, k. t. D. 0,25 mg. Strom: 110 V. Kupferelektroden, welche mittels 10%iger $CuSO_4$- und gesättigten KCl-Lösungen und KCl-Agar-Röhrchen mit dem U-förmigen und mit zwei Hähnen versehenen Überführungsapparat verbunden waren. Versuchsdauer: 2 Stunden. Die gerinnungsfördernde Wirkung (gf. W.) wurde mittels 1 : 10 verdünnter Lösungen an Oxalatblut, die toxische Wirkung (t. W.) durch intravenöse Injektionen von 0,7 ccm der 1 : 1 verdünnten Lösungen an Tauben bestimmt.

Lösung a) p_H 5,89*.
Anodenseite: gf. W. = 8′; t. W. = tötet in 16′.
Kathodenseite: gf. W. = 7′; t. W. = tötet in 10′.

* Das p_H wurde mit Acetat- bzw. Phosphatpufferlösungen eingestellt. In den für die erwähnten Tier- und Gerinnungsversuche verwendeten Proben wurde die ursprüngliche Reaktion (p_H 5,9) mittels NaOH- bzw. HCl-Lösungen wieder hergestellt.

Lösung b) p_H 4,09.

Anodenseite: gf. W. = 11′40″; t. W. = leichte Symptome.
Kathodenseite: gf. W. = 12′45″; t. W. = leichte Symptome.

Lösung c) p_H 8,89.

Anodenseite: gf. W. = 9′50″; t. W. = schwere Symptome.
Kathodenseite: gf. W. = 22′; t. W. = keine Symptome.

b) Ultrafiltration.

Als Ultrafilter wurden mit 4-, 6- und 8%igem und in Wasser gehärtetem Eisessigkollodium überzogene Bechhold-Königsche Schalen verwendet. Die Porösität wurde mit der Barus[22]-Bechholdschen[23] Blasendruckmethode unter Anwendung der Flüssigkeitspaare Isobutylakohol[24] bestimmt. Sämtliche Ultrafiltrationsversuche wurden an 0,1%igen Bothropotoxinlösungen durchgeführt. Als Versuchsergebnis ließ sich feststellen, daß, wenn der Durchmesser der größten Poren unterhalb von 330 mμ liegt, das Ultrafiltrat weder gerinnungsfördernde, noch toxische Wirkung besitzt, dagegen Ultrafilter mit gröberer Porösität eine Flüssigkeit durchlassen, welcher sowohl die gerinnungsfördernde als auch die toxische Eigenschaft in unverändertem Maße eigen ist.

c) Hitzezerstörung.

Das Bothropotoxin ist ziemlich hitzestabil, es hält nämlich ein 5 Min. lang dauerndes Erwärmen auf 80° ohne die geringste Einbuße seiner gerinnungsfördernden oder toxischen Wirksamkeit aus. Das Erwärmen auf 75° während 15 Min. ist mit einer Abnahme so der gerinnungsfördernden (das Oxalatblut gerinnt statt in 4′ erst in 8′) wie der toxischen Wirkung (anstatt Tod in 8′ wurden nur schwere Symptome beobachtet) verbunden. Das Erwärmen auf 85° während 15′ verschiebt die Gerinnung auf 30′ und nicht einmal die doppelte Menge der k. t. D. verursacht die leisesten Erscheinungen. Über den Einfluß noch höherer Temperaturen können wir uns aus der Tabelle 4 orientieren.

Tabelle 4. 0,1%ige Bothropotoxinlösung. K. t. D. = 0,5 ccm*. Gerinnungsfördernde Wirkung: 5 ccm Oxalatblut + 1 ccm der Lösung = Gerinnung in 5 Minuten.

Erwärmen auf	Gerinnungszeit	Toxische Wirkung	
		1 ccm	2 ccm
90° 10′	10′	keine Symptome	schwere Symptome
100° 10′	13′	„ „	„ „

An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß wässerige oder mit Glycerin bereitete Muskelauszüge der B. jararaca, oder aus denen mit Adsorption

[22] Barus: Amer. J. Science **3**, 452 (1894). — [23] Bechhold, H.: Z. physik. Chem. **64**, 328 (1908). — [24] Silbereisen, K.: Ebenda **143**, 157 (1929).

* Die Lösung ist einige Tage alt gewesen, daher die Abnahme ihrer Giftwirkung.

an $Ca_3(PO_4)_2$ hergestellten Lösungen auch eine gerinnungsfördernde Wirkung besitzen, ohne toxisch wirksam zu sein. Wir vermuteten anfangs, daß diese Substanz mit der von uns angenommenen Verunreinigung des Bothropotoxins identisch ist. Zwei Tatsachen widersprechen aber dieser Vermutung, und zwar: 1. Der Muskelauszug ist hitzeempfindlich, durch 15 Min. lang dauerndes Erwärmen auf 80° verliert er vollkommen seine gerinnungsfördernde Wirkung. 2. Wirksame Auszüge konnten wir nur während der warmen Jahreszeit herstellen. Als dieselbe vorbei war und die Nächte kälter geworden sind (10°), erwiesen sich sämtliche Muskelauszüge als völlig unwirksam.

Auf Grund der angeführten Versuche läßt sich also feststellen, daß die Gerinnungsförderung wirklich von dem Bothropotoxin oder wenigstens von einer an dasselbe sehr fest gebundenen und bis jetzt nicht isolierbaren Verbindung verursacht wird. Was den gerinnungshemmenden Effekt der konzentrierten Bothropotoxinlösungen anbelangt, sind wir der Ansicht, daß dieselbe auf eine dem Bothropotoxin noch immer anhaftende Verunreinigung, deren Menge so gering ist, daß ihre Wirkung erst bei höheren Konzentrationen zur Geltung kommt, zurückzuführen ist. Wir begründen diese Ansicht mit der Tatsache, daß, während das native Drüsensekret schon in einer Konzentration von 0,01% und die Lösungen des eingetrockneten Sekretes in einer von 0,4% gerinnungshemmend wirken, beim Bothropotoxin die Gerinnungshemmung erst bei einer Mindestkonzentration von 1% merkbar wird.

Der Mechanismus der Gerinnungsförderung von Bothropotoxin.

Um den Wirkungsmechanismus der Gerinnungsförderung von Bothropotoxin aufzuklären, wurden Versuche an defibriniertem Blut, an mit physiologischer NaCl-Lösung viermal gewaschenen Blutkörperchen, an Fibrinogen- und Fibringlobulinlösungen* gemacht. Es wurde festgestellt, daß das Bothropotoxin nur dann imstande ist, gerinnungsfördernd zu wirken, wenn das Blut Fibrinogen, Prothrombin und Thrombokynase enthält, es kann also nur das Calcium ersetzen. Die nachstehenden Resultate beweisen uns ganz klar diese Eigenschaft des Bothropotoxins.

20 ccm Fibrinogenlösung + 1 ccm Bothropotoxinlösung = keine Gerinnung.
20 ccm Fibrinogenlösung + 1 ccm 2%ige $CaCl_2$-Lösung + 1 ccm Bothropotoxinlösung = keine Gerinnung.
20 ccm Fibrinogenlösung + 0,5 ccm stark zentrifugiertes Oxalatplasma + 1 ccm Bothropotoxinlösung = Gerinnung.

In einer anderen Versuchsreihe wurde die Gerinnung des Pferdeblutes mittels $(NH_4)Cl$ bzw. $(NH_4)_2SO_4$ verzögert. Von diesen Salzen haben nämlich Csapó und der Verfasser[25] nachgewiesen, daß sie in einer Konzen-

* Die Fibrinogenlösung wurde nach der Hammarsten-Heubnerschen Methode hergestellt.

[25] Csapó, J. u. D. von Klobusitzky: Biochem. Z. **157**, 354 (1925).

tration von 0,35 bzw. 0,30 Normalität — infolge ihrer stabilisierenden Wirkung auf das Fibrinogen — die Gerinnung 24 Stunden hindurch verhindern. Die Tabelle 5 enthält die vergleichenden Daten in bezug auf Oxalat- und Ammoniumsalzblut.

Tabelle 5.

Menge des Bothropotoxins in 100 ccm des Gemisches in g	Die zur völligen Gerinnung erforderliche Zeit		Menge des Bothropotoxins in 100 ccm des Gemisches in g	Die zur völligen Gerinnung erforderliche Zeit	
	bei $(NH_4)_2SO_4$-Blut	bei Oxalatblut		bei $(NH_4)_2SO_4$-Blut	bei Oxalatblut
2.10^{-2}	2′ 30″	2′ 20″	6.10^{-4}	18′	13′ 20″
1.10^{-2}	3′ 50″	3′ 55″	3.10^{-4}	47′	20′
5.10^{-3}	4′ 50″	4′ 30″	$1{,}5.10^{-4}$	160′	57′
$2{,}5.10^{-3}$	9′ 30″	9′ 20″	$7{,}8.10^{-5}$	470′	175′
$1{,}2.10^{-3}$	15′ 10″	10′ 15″	$3{,}9.10^{-5}$	660′	298′

Aus diesen Daten läßt sich feststellen, daß die Wirkung des Bothropotoxins bis zu einer Konzentration von 0,0025% sowohl auf das Ca-haltige, als auch auf das Ca-freie Blut die gleiche ist. In geringeren Konzentrationen ist seine Wirkung auf das Ca-haltige, aber stabilisiertes Fibrinogen enthaltende Blut eine viel geringere, als auf das Ca-freie, welches aber das Fibrinogen in dem nativen Zustand enthält.

Auf Grund unserer bisher erzielten Resultate nehmen wir an, daß die von dem Bothropotoxin hervorgerufene Gerinnungsförderung ein zusammengesetzter, mindestens aus zwei Faktoren bestehender Effekt ist, von denen der eine sich in ein Ersetzen des Calciums und der andere in einer Destabilisierung des Fibrinogens äußert. Die feineren Einzelheiten sowie die theoretische Erklärung des Ca-Ersetzens bedürfen noch weiterer Versuche. Die einfachste Annahme wäre, daß das Bothropotoxin imstande ist, aus dem $Ca(COO)_2$ Calcium frei zu machen, es wurde aber nachgewiesen, daß dies nicht der Fall ist. Was die Destabilisierung des Fibrinogens anbelangt — mit Rücksicht darauf, daß auch das Bothropotoxin Kolloidcharakter aufweist — erscheint uns die Annahme einer sich zwischen den beiden abspielenden kolloidchemischen Reaktion als die allerwahrscheinlichste Erklärung. Diese Frage bildet gleichfalls den Gegenstand noch laufender Versuche.

Zusammenfassung.

Die über die gerinnungsfördernde Wirkung des Giftes der Bothrops jararaca angestellten Versuche haben die Resultate verschiedener anderer Verfasser bezüglich des Oxalatblutes bestätigt. Nur die Einschränkung ist zu machen, daß bloß geringe Konzentrationen des Giftes (0,005% im Falle des nativen und 0,4% im Falle des eingetrockneten Drüsensekretes) gerinnungsfördernd wirken, ferner mittlere Konzentrationen (0,02—0,01 bzw. 0,4—4,0%ige) üben im Gegenteil einen gerinnungshemmenden und höhere Konzentrationen sogar einen hämolytischen Effekt aus.

Es wurden zwei Verfahren ausgearbeitet, die es ermöglichen, aus dem eingetrockneten Drüsensekret eine — im Verhältnis zu dem Ausgangsmaterial dreimal wirksamere — toxische und auch gerinnungsfördernd wirkende Substanz herzustellen. Dieser Bothropotoxin benannte Körper stellt ein grüngelbes Pulver dar, welches mit Wasser oder 50%igem Äthylalkohol stark schäumende, kolloidale Lösungen gibt. Nach der qualitativen Analyse besteht es ausschließlich aus C, H und O (?) und liefert bei der Hydrolyse kein reduzierendes Kohlenhydrat. Die Bemühungen, es in Kristallform zu erhalten, schlugen fehl.

Die Analyse des nativen Drüsensekretes lieferte die folgenden Daten: Kjeldahl-Stickstoff 9,704%, davon stammen 8,971% aus hitzekoagulierbaren Eiweißkörpern und der Rest in erster Linie aus Peptonen. Die Menge des Petrolätherextraktes betrug 5,296%. In dem Ätherextrakt wurde die Anwesenheit eines alkohol- und wasserlöslichen braunen Farbstoffes, welcher mit konzentrierter NaOH Kristalle bildet, nachgewiesen. Als Gesamtmenge der nichtflüchtigen anorganischen Salze wurde 4,437% ermittelt, wovon 0,179% auf Chlor entfallen.

Es ist nicht gelungen, die toxische und gerinnungsfördernde Wirkung des Bothropotoxins voneinander zu trennen.

Es wurde nachgewiesen, daß das Bothropotoxin, im Gegensatz zum nativen Drüsensekret, keinen hämolytischen Effekt besitzt.

Die gerinnungsfördernde Wirkung des Bothropotoxins wird als ein — mindestens aus zwei Faktoren bestehendes — Komplexphänomen aufgefaßt, von denen das eine in dem Ersetzen des Calciums und das zweite in der Destabilisierung des Fibrinogens besteht.

Die gerinnungshemmende Wirkung konzentrierterer Lösungen des Bothropotoxins wird auf eine Verunreinigung desselben zurückgeführt.

Aus dem Institut für Pathologie (Geheimrat v. Krehl) des Kaiser Wilhelm-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg.

Der Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes.

II. Mitteilung; Abhängigkeit von Tiergewicht, Wachstum und Ernährungsform.

Von

Dr. H. Ruska und Dr. A. Quast.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. VII. 1935.)

Klinische Betrachtungen über individuelle Verschiedenheiten im Bestand an Körperfett, sowie über die pathologischen Abweichungen ausgesprochener Magersucht und die zahlreichen Fettsuchtsformen versuchen in der Regel von der Bilanz des Gesamtstoffwechsels und seiner neurohumoralen Steuerung auszugehen. Lokale Selbständigkeit von Fettgewebspartien, die wesentlich nervös beeinflußt sein kann, ist daneben aus vielfacher Erfahrung in Physiologie und Pathologie bekannt. Den Spezialfall einer lokalen Neigung zur Fettanhäufung hat v. Bergmann als lipomatöse Tendenz bezeichnet. Dieser müssen unbekannte Veränderungen im Zusammenwirken der Zellfermente und der Innervation, vielleicht auch in der feineren Struktur zugrunde liegen. Nordmann[1] versuchte aus der Veränderlichkeit der durch Gefäßnerven gesteuerten Blutstrombahn die verschiedenen Funktionszustände (Fettaufnahme und Abgabe) der Fettgewebe abzuleiten. Jetzt sind durch Boeke[2] Nervenendigungen an den Fettzellen selbst nachgewiesen worden, so daß die anatomische Grundlage gegeben ist, an Hand derer wir an einen unmittelbaren Einfluß efferenter Nerven auf die Zellfunktion denken dürfen. Auch Hausberger[3] hat in F. Wassermanns Institut feinste Nervenfasern gefunden, welche nicht mit den Gefäßen laufen, sondern frei zwischen den Fettzellen sich aufteilen. Er zeigt in vielen Versuchsreihen die Veränderungen, welche der Ausfall der Nervenfunktion hervorruft, und die wesentlich in einer vermehrten Aufnahme und erschwerten Abgabe des Fettes beruhen.

Wie weit bei verschiedenem Funktionszustand die chemische Leistung der Fettzelle selbst verändert ist, wissen wir für die menschliche Pathologie noch nicht. In der ersten Mitteilung[4] wurde am Modellbeispiel der Ratte untersucht, welchen Einfluß der Hunger auf den Stoffwechsel (Gaswechsel) der Fettorgane ausübt. Dabei wissen wir, daß die absolute Höhe des Sauerstoffverbrauchs der isolierten Gewebeteile durch den Wegfall nervöser Hemmungen größer ist als im Gesamtverband des Organismus. Wir

[1] Z. exper. Med. **48**, 84 (1926). — [2] Z. mikr.-anat. Forsch. **33**, 324 (1933). — [3] Ebenda **36**, 231 (1934). — [4] Ruska, H. u. Th. Oestreicher: Arch. f. exper. Path. **177**, 42 (1934).

nehmen aber an, daß die Änderungen im Sinne einer vergrößerten oder verminderten Sauerstoffaufnahme, sowie Änderungen des Verhältnisses von Säurebildung zu Atmung von Funktionsänderungen des Protoplasmas herrühren, die sich auch im intakten Organ auswirken. Bei der Festlegung einer Normalatmung für das Unterhautfettgewebe ergab sich im Gegensatz zu den parenchymatösen Organen eine auffallend starke Streuung. Wir haben nach Gründen hierfür gesucht, und teilen mit, wie der Fettgewebsstoffwechsel der Ratte von anatomischen Besonderheiten, von Wachstum, Alter und Ernährung abhängig ist.

Methodik.

Die Arbeitsweise der ersten Mitteilung wurde im wesentlichen beibehalten. Die Messung der Atmung und des scheinbaren respiratorischen Quotienten[5] erfolgte in Phosphatringerlösung mit m/100 Glucose, außerdem wurde die anaerobe Glykolyse in der üblichen Weise[6] bestimmt. Die Ratten für die Untersuchung über die Abhängigkeit des Fettstoffwechsels vom Gewicht der Tiere wurden mit gemischter Stallkost ernährt und, soweit es nicht extra hervorgehoben ist, wurden nur männliche Tiere verwendet. Die Zusammensetzung der einseitigen Ernährungsformen wird später angegeben und findet sich genauer bei Wetzel und Heid[7], welche die Kohlehydrate in der Leber und den Fettgeweben der gleichen Tiere untersucht haben. Mit $T\,Q_{O_2}$ sind die mm^3 Sauerstoff bezeichnet, welche von 1 mg Trockengewicht in 1 Stunde aufgenommen wurden, mit $E\,Q_{O_2}$ die entsprechende Sauerstoffaufnahme von 1 mg Eiweiß. $Q_M^{N_2}$ ist die anaerobe Glykolyse in Warburg-Einheiten.

Ergebnisse.

I. Über das braune Fettgewebe.

Den Anatomen ist „braunes" Fettgewebe seit langem bekannt. Es unterscheidet sich vom weißen Fettgewebe außer durch seinen Pigmentgehalt durch die feinere Aufteilung der Fettropfen. Ein wesentlicher Unterschied der Histogenese des kleinvakuoligen Gewebes gegenüber dem weißen Fettgewebe soll nach Wassermann und Hausberger (l. c.) nicht bestehen. Auch kommen Übergänge vor. Bei der Ratte findet man das braune Gewebe als größere oder kleinere Flecken eingesprengt im Unterhautfettgewebe der Bauchregion. Manchmal fehlt es oder ist nicht scharf gegen das weiße Gewebe abgesetzt. Mitunter ist es sehr deutlich und liegt rechts und links medial von der arteria mammaria externa und epigastrica superficialis, durch die es aus feinen Seitenzweigen versorgt wird, die oft größer erscheinen als die Seitenzweige für das übrige Gewebe. An manchen Stellen können undifferenzierte Zellnester, die kein Fett oder nur kleine Tropfen gespeichert haben, in das Gewebe eingesprengt sein. Neben dem Stickstoff- bzw. Eiweißgehalt des Fettgewebes spielt der Farbstoff zusammen mit dem anderen anatomischen Bau für den Stoffwechsel offenbar eine große Rolle. Die Tabelle 1 zeigt an Tieren verschiedenartigster Vor-

[5] Ruska, H.: Arch. f. exper. Path. **177**, 38 (1934). — [6] Krebs, H. A.: Oppenheimers Methodik der Fermente, S. 665, G. Thieme-Verlag (1929). — [7] Wetzel, R. u. Th. Heid: Arch. f. exper. Path., erscheint demnächst.

behandlung, daß die Sauerstoffaufnahme des braunen Gewebes, sowohl auf Trockengewicht (TQ_{O_2}) als auch auf Eiweiß (EQ_{O_2}) gerechnet, stets die des weißen Gewebes übertrifft, auf Eiweiß berechnet in etwas geringerem Maße.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Stoffwechselgrößen des Unterhautfettes von der Farbe*.

Ratte	TQ_{O_2}		EQ_{O_2}		R.-Q.		$TQ_M^{N_2}$		H_2O	
	weiß	braun	weiß	braun	weiß	braun	weiß	braun	weiß	braun
117	0,18	0,64	1,09	3,48	2,45	1,32	—	—	34,5	40,5
139	0,08	0,64	1,67	4,32	3,19	1,25	—	—	18,0	22,2
141	0,11	0,40	2,45	3,98	1,94	1,50	0,044	0,078	18,5	29,0
159	0,11	0,35	2,19	4,76	2,26	1,84	0,098	0,136	14,1	22,5
160	—	0,27	—	5,10	—	1,34	0,090	0,170	—	22,5
E	0,17	0,48	5,81	6,07	1,20	0,89	0,126	0,168	17,8	28,0
F	0,33	0,84	2,02	5,60	0,84	0,86	—	—	27,0	41,0

* Die Trennung nach der Farbe ist immer nur in begrenztem Maße durchführbar.

Umgekehrt verhalten sich die respiratorischen Quotienten, während die anaerobe Glykolyse beim braunen Fettgewebe wieder größer ist, ebenso wie der Stickstoff- und Wassergehalt. Das Verhältnis der Glykolysen ist aber maximal 1 : 2, während das der Trockengewichtsatmung im Mittel 1 : 3,7 beträgt, so daß die Glykolyse im braunen Gewebe nicht um so viel erhöht ist wie die Atmung. Die hohe Glykolyse steht deshalb mit dem niedrigeren R.-Q. nicht unbedingt im Widerspruch.

Im Mesenterialfett kommen braune Partien vor, die sich analog verhalten. Gewebsteile aus dem Milzmesenterium, in welchem das Pankreas liegt, dürfen natürlich nicht verwendet werden. Aus Bestimmungen an 10 Tieren können wir sagen, daß die für das Unterhautfett und den Hodenfettkörper geltenden Gesetzmäßigkeiten sich am Mesenterialfett ebenso zeigen lassen, sie finden sich aber nicht mit der gleichen Zuverlässigkeit. Offenbar wird das Fettgewebe, das an den die Resorptionsprodukte dem Körper zuführenden Blut- und Lymphgefäßen liegt, noch besonders beeinflußt, auch stört der wechselnde Gehalt an größeren Gefäßen die einwandfreie Bestimmung der Atmung und des Stickstoffs. Wir geben hier die Mittel- und Grenzwerte unserer Messungen: Wassergehalt 24,4% (10—30), $TQ_{O_2} = 0{,}27$ (0,10—0,45), $EQ_{O_2} = 5{,}9$ (3,8—10,2), scheinbarer R.-Q. oder $CO_2 + \text{Milchsäure}/O_2 = 1{,}32$ (0,89—1,56). Für das retroperitoneale Fett, auf dem regelmäßig braune Gewebspartien liegen, fehlen uns Versuchsdaten.

Beim Zusammentreffen von braunroter Farbe mit hohem Stoffwechsel liegt es nahe zu vermuten, daß die braune Farbe von Häminen herrührt. Es ist uns aber nicht gelungen, mit dem Mikronachweis von Feigl und Hamburg[8] nach Veraschung mit Schwefelsäure im braunen Gewebe einen

[8] Z. analyt. Chemie **86**, 7 (1931).

größeren Eisengehalt zu finden. Es bleibt noch die Möglichkeit bestehen, daß die größere Oxydationsleistung mit der Wirkung eines eisenfreien Pigments ursächlich zusammenhängt.

II. Tiergewicht und Wachstum.

Der Kinderkliniker ist gewohnt, Ernährungszustand und Stoffwechselstörungen wie Dystrophie und Dekomposition weitgehend nach dem Zustand des Unterhautfettgewebes zu beurteilen. Auch beim Erwachsenen ist dieses Gewebe für den Eindruck, den uns ein gesunder oder kranker Körper macht, von ausschlaggebender Bedeutung. Neben dem Füllungsgrad der Fettdepots und seiner veränderlichen chemischen Zusammensetzung (Eiweiß, Phosphor, Art der Fettsäuren) wird dabei hauptsächlich an Störungen im Wasserhaushalt gedacht. Es läßt sich außerdem nachweisen, daß der Stoffwechsel des Fettgewebes auf Einflüsse, welchen der Organismus unterworfen wird, äußerst leicht anspricht. Für den Hunger wurde das bereits gezeigt. Die Untersuchung der Altersabhängigkeit war für uns zur Klärung der früher ausgesprochenen Vermutungen, sowie als Ausgang für die Untersuchung der Einwirkung von Hormonen auf den Fettgewebsstoffwechsel, über die Th. Oestreicher später berichten wird, notwendig.

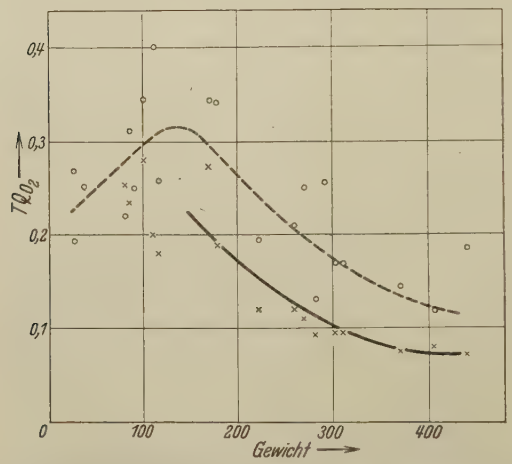


Abb. 1. Sauerstoffaufnahme in cmm für 1 mg Trockengewicht in 1 Stunde.

Für Abb. 1—3: o---o Unterhautfettgewebe; ×—× Gewebe des Hodenfettkörpers.

Trägt man auf der Ordinate die Stoffwechselgrößen, auf der Abszisse die Gewichte der Tiere auf, dann ergibt sich das in den Abbildungen dargestellte Bild. Alle Einzelmessungen sind als Punkte eingetragen, der wesentliche Verlauf ist durch eine Kurve verdeutlicht. Wasser- und Eiweißgehalt, die zu jeder Messung bestimmt wurden, schwanken beim Unterhautfett um Mittelwerte von 20 bzw. 4,4%, beim Hodenfettkörper um 10 bzw. 1,8%. Das Wasser ist in Prozent des Frischgewichts, das Eiweiß in Prozent des Trockengewichts angegeben. Die beträchtliche Streuung um diese Mittelwerte der Gewebszusammensetzung ist vom Tiergewicht ganz unabhängig. Dagegen sind die chemischen Umsetzungen der Gewebe bei nicht unerheblichen Abweichungen von den Kurven nach Größe und Art deutlich verschieden. Um das Tiergewicht von 100 g zeigen die Kurven

einen Wendepunkt. Trockengewichts- und Eiweißatmungsgrößen ($T\,Q_{O_2}$ und $E\,Q_{O_2}$) haben Maxima, der respiratorische Quotient (R.-Q.) zeigt ein Minimum. Der Stoffwechsel ist ferner wohl abhängig von der Zellgröße, über deren Veränderlichkeit auch bei optimaler Ernährung M. Kuch und M. v. Czernucki[9] aus unserem Institut berichtet haben. Vom Zwerchfell der Ratte ist es bekannt[10], daß bei ausgewachsenen Tieren eine Atmung von etwa 6,0, bei jungen zwischen 55 und 80 g wiegenden von etwa 10,0 besteht. Hier kann außer dem Alter auch das Überschreiten der Grenzschnittdicke hineinspielen. Trotzdem bleibt die Größe des Unterschieds hinter der beim Fettgewebe beobachteten zurück, auch wenn wir von der gleichzeitigen qualitativen Änderung absehen. Die Atmung der Gewebe junger Tiere ($E\,Q_{O_2} = 10$ bzw. 8) beträgt über das $2^1/_2$fache der Atmung der alten ($E\,Q_{O_2} = 4$ bzw. 3).

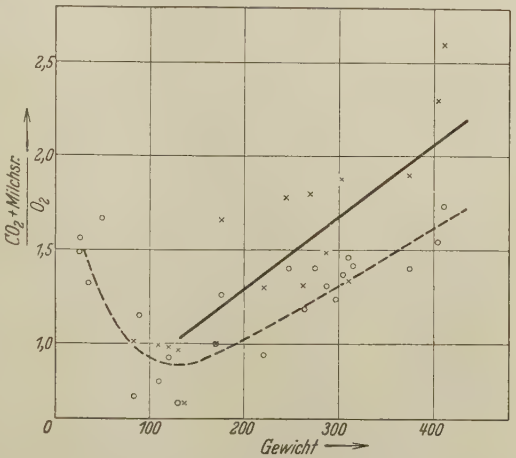


Abb. 2. Scheinbarer respiratorischer Quotient.

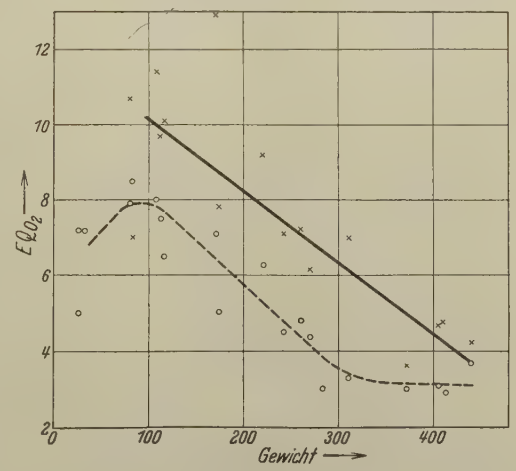


Abb. 3. Sauerstoffaufnahme in cmm für 1 mg Eiweiß in 1 Stunde.

Die anaerobe Glykolyse $Q_M^{N_2}$ ist bei kleinen Tieren unter 100 g am höchsten, wie es von rasch wachsenden Geweben bekannt ist. Sie beträgt für das Unterhautfettgewebe 0,2—0,1, sinkt mit steigendem Gewicht bis 0,05 und steigt bei alten Tieren wieder etwas an. Beim Hodenfett ergeben sich Werte von 0,05—0,10. Diese Werte sind kleiner, als wir erwartet haben, nahmen wir doch an, daß die hohen scheinbaren respiratorischen Quotienten durch große anaerobe Glykolyse zustande kommen. Zieht man aber von der aeroben Säurebildung (CO_2 + Milchsäure) die anaerobe

[9] Arch. f. exper. Path. **179**, 191 (1935). — [10] Meyerhof, Lohmann u. Meier: Biochem. Z. **157**, 478 (1925).

Säurebildung ab, eine Korrektur, die sicher zu groß ist, so ergeben sich vielfach noch respiratorische Quotienten über 1, also Quotienten, die für eine Fettsäuresynthese in vitro sprechen. Zur Klärung dieses Befundes ist es wichtig, aerobe Glykolyse und echten R.-Q. zu bestimmen und insbesondere den Einfluß der Ernährung zu untersuchen. Hierüber wird W. Henle noch berichten.

Vergleichen wir die anaerobe Glykolyse des Fettgewebes mit derjenigen anderer Organe, so müssen wir, wie früher (l. c.) für die Atmung gezeigt wurde, vom Trockengewicht $Q_M^{N_2}$, oder $TQ_M^{N_2}$ auf Eiweiß $EQ_M^{N_2}$ umrechnen. Es ergeben sich dabei am Unterhautfett nach Abzug des Bindegewebseiweißes $EQ_M^{N_2}$ Werte von 2,5—10, am Hodenfettkörper Werte um 2,8. Danach entspricht die glykolytische Fähigkeit des Fettgewebes größenordnungsmäßig derjenigen von Leber und Niere, deren $EQ_M^{N_2}$-Werte sich nach den Angaben der Literatur[11] zu 5—5,5 berechnen. Nach dem Verhältnis von Atmung zu Glykolyse steht das Fettgewebe in der Mitte zwischen den Organen, deren anaerobe Glykolyse in Warburg-Einheiten wesentlich unter der Atmung liegt (Leber, Niere) und jenen, deren Glykolyse die Atmung erheblich übertrifft (Hirnrinde, Netzhaut, Tumoren).

Die beschriebenen Atmungsmaxima (Abb. 1 und 3) fallen zusammen mit der Zeit der raschesten absoluten Gewichtszunahme der Tiere[12]. Wir wiesen schon darauf hin, daß der jugendliche rasch wachsende Organismus uns auch beim Menschen durch seine starke Reaktion des Unterhautzellgewebes auf Ernährungsstörungen, die besondere Bedeutung dieses Gewebes beim wachsenden Organismus nahelegt. Es ist auch bekannt, daß jugendliches Fettgewebe leicht in seinem Zuckerhaushalt[13] zu beeinflussen ist. Wir haben einige im Wachstum gestörte Tiere untersucht, und zwar einseitig mit Ziegenmilch ernährte, sowie Vitamin A- und B_2-Mangeltiere[14]. Die untersuchten Tiere, welche 77—100 g wogen, zeigten die in Tabelle 2 zusammengestellten Werte. Trotz auffallend hoher Trockengewichtsatmungsgrößen bei den B_2-Mangeltieren, welche auf hohem Stickstoff- und Wassergehalt beruhen, liegen die EQ_{O_2}-Werte, die für nur wenig gefüllte Fettspeicher als maßgebend zu betrachten sind, durchweg tief.

Tabelle 2. Atmungsgrößen wachstumsgestörter Tiere.

Art der Störung	TQ_{O_2}	EQ_{O_2}	Art der Störung	TQ_{O_2}	EQ_{O_2}
Ziegenmilchernährung . .	0,24	5,2	Vitamin A-Mangel . . .	0,44	4,3
„ . .	0,22	4,4	„ B_2- „ . . .	0,86	5,7
Vitamin A-Mangel . . .	0,32	5,7	„ „ „ . . .	0,95	5,9
„ „ „ . . .	0,46	5,8			

[11] Krebs, H. A.: Oppenheimers Handb. d. Biochem. Ergänzungswerk Bd. I, 2, S. 863 (1933). — [12] Vgl. Mendel, B.: Ergebn. d. Physiol. **15**, 162; Bomskow, Chr.: Methodik d. Vitaminforsch. G. Thieme-Verlag (1935). — [13] Wertheimer: Pflügers Arch. **219**, 191; Wetzel u. Heid: erscheint demnächst. — [14] Den Herren H. Brockmann u. Th. Wagner-Jauregg danken wir herzlich für die Überlassung der Tiere.

Es scheint uns danach berechtigt, in der hohen Atmung des Fettgewebes der um 100 g schweren Tiere den Ausdruck besonders starken Körperwachstums zu sehen.

Die wenigen weiblichen Tiere, die wir untersuchten, zeigten keine über die normale Streuung hinaus abweichenden Werte. Nur bei einigen Tieren, die trächtig waren, deren Unterhautfett, soweit es in der Nähe der Milchdrüsen liegt, schon gewisse Umbauvorgänge zeigt[15], hatten für ihr Körpergewicht eine sehr hohe Atmung mit $TQ_{O_2} = 0{,}41$; 1,16, 1,25, 1,49 und $EQ_{O_2} = 5{,}4$, 4,91, 9;81 und 5,61. Wie die Eiweißwerte zeigen, ist diese zum Teil Folge des höheren Plasmagehalts, zum Teil aber den Einflüssen der Gravidität zuzuschreiben.

III. Ernährungseinflüsse.

Durch die vorstehenden Ergebnisse schienen uns einige Abhängigkeiten des Fettgewebsstoffwechsels so weit geklärt, daß wir versuchen konnten, die Einflüsse verschiedenartiger Ernährung zu untersuchen. Nach kürzerer oder längerer Hungerzeit haben wir Ratten einseitig mit Cerealien, Fleisch oder Speck oder auch mit künstlichen Nahrungsgemischen ernährt, bei welchen stets einer der drei Nährstoffe (Kohlehydrat, Eiweiß, Fett) über 80% der Gesamtkalorien ausmachte. Das Eiweißminimum wurde dabei immer gewahrt, und auch Kohlehydrate waren, außer bei der Verfütterung von reinem Speck, bei der Fett- und Eiweißernährung mit 7 Kalorienprozenten vorhanden.

Überblickt man die Zusammenstellung der gemessenen Daten in Tabelle 3, so liegt ein völlig uneinheitliches Ergebnis vor. Die von Scoz[16] zum größten Teil am Mesenterialfett beobachteten Atmungssteigerungen nach Wiederernährung, die sogar die Größe der Hungeratmung übertrafen, konnten wir nicht finden. Was auffällt ist lediglich, daß die Streuung aller Werte diejenige übertrifft, die wir vorher bei gleichmäßig ernährten Tieren gefunden haben. Zwischen den verschieden ernährten Tiergruppen besteht in keiner der bestimmten Größen eine signifikante Differenz. Weder zeigen die Eiweißtiere etwa im Sinne einer spezifisch dynamischen Wirkung besonders hohe Atmungsgrößen, noch besteht eine Abhängigkeit des scheinbaren respiratorischen Quotienten von der Vorernährung mit Kohlehydrat oder Fett. Auch der wechselnde Kohlehydratgehalt der Gewebe selbst ist ohne konstante Beziehung zu den Stoffwechselgrößen. Der R.-Q. erreicht vielfach Größen (über 4!), die wenig glaubhaft erscheinen und als Versuchsfehler gedeutet werden könnten, wenn ihr Vorkommen nicht sowohl durch die Doppelbestimmungen als auch durch Messung an verschiedenen Tieren erhärtet wäre. Beim Hodenfett ist die Übereinstimmung von Doppelbestimmungen besonders gut. Die Gründe für die hohen

[15] Hass, E.: Z. f. mikr.-anat. Forsch. **34**, 201, 1933. — [16] Arch. di Sci. biolog. **17**, 262 (1932).

Tabelle 3. Einflüsse verschiedenartiger Ernährung. (Mittelwerte von Doppelbestimmungen.)

Ratte Nr.	Vorbehandlung: Hunger-zeit in Std.	Vorbehandlung: Wieder-ernährungs-zeit in Std.	Vorbehandlung: Gewicht in g	Unterhautfett (weiß): Wasser in % Frisch-gewicht	Unterhautfett (weiß): Stickstoff in % Trocken-gewicht	Unterhautfett (weiß): $T Q_{O_2}$	Unterhautfett (weiß): $E Q_{O_2}$	Unterhautfett (weiß): R.-Q.	Unterhautfett (weiß): $Q_M^{N_2}$	Hodenfett: Wasser in % Frisch-gewicht	Hodenfett: Stickstoff in % Trocken-gewicht	Hodenfett: $T Q_{O_2}$	Hodenfett: $E Q_{O_2}$	Hodenfett: R.-Q.	Hodenfett: $Q_M^{N_2}$
Kohlehydrattiere:															
66	36	12	301	19,6	1,12	0,30	4,29	1,20	—	11,8	0,20	0,07	5,60	2,26	—
130	36	12	316	20,0	0,95	0,23	3,86	1,14	—	6,9	0,29	0,07	3,85	2,55	—
132	36	12	303	36,5	1,32	0,25	3,03	1,53	—	9,2	0,35	0,04	3,20	2,64	—
88	36	24	305	20,0	0,52	0,15	4,61	2,37	—	8,2	0,24	0,07	4,66	1,54	—
C	2×24	12	161	37,5	2,18	0,54	3,93	2,20	—	11,0	0,31	0,43	21,9	2,28	—
B	2×24	24	163	13,5	0,71	0,24	5,37	1,71	0,089	7,2	0,31	0,16	8,25	1,72	0,065
125	2×24	24	312	22,0	1,22	0,20	2,62	1,51	—	9,0	0,23	0,08	5,57	2,46	—
126	4×24	12	269	25,0	1,92	0,15	1,24	1,93	—	14,2	0,45	0,14	5,00	1,72	—
161	5×24	24	240	21,5	0,84	0,25	4,76	2,23	0,130	8,0	0,27	0,11	6,55	1,78	0,085
118	2×24	9×24	310	23,5	0,78	0,15	3,08	2,64	0,085	5,7	0,23	0,09	6,27	3,55	0,162
127	2×24	12×24	310	46,2	1,02	0,22	3,44	2,14	0,148	8,5	0,23	0,09	6,27	4,55	0,097
133	2×24	16×24	298	27,0	0,50	0,13	4,18	1,79	0,079	7,9	0,25	0,09	5,75	2,29	0,115
Eiweißtiere:															
E	24	5×24	193	17,8	0,48	0,17	5,81	1,20	0,126	—	—	—	—	—	—
146	36	12	273	17,0	0,55	0,11	3,20	1,78	0,042	7,0	0,20	0,11	8,80	2,00	0,048
F	2×24	24	163	27,0	2,55	0,33	2,02	0,84	—	14,8	0,59	0,23	6,25	1,03	—
142	2×24	24	249	21,5	0,64	0,11	2,76	2,30	0,066	4,5	0,19	0,05	4,20	4,80	0,043
160*	2×24	12×24	276	22,5	0,86	0,27	5,10	1,34	0,170	6,1	0,20	0,05	4,00	4,15	0,090
155	2×24	19×24	298	37,0	1,16	0,54	7,57	0,96	0,095	7,5	0,34	0,16	7,54	1,59	0,133
159	2×24	8×24	259	14,1	0,79	0,11	2,19	2,26	0,098	6,0	0,29	0,12	6,64	2,00	0,173
Fettiere:															
135	36	12	290	21,0	1,06	0,12	1,80	2,02	—	11,0	0,35	0,10	4,57	2,13	—
139	36	12	308	18,0	0,73	0,08	1,67	3,19	0,093	7,7	0,23	0,09	6,25	1,65	0,073
117	36	36	346	34,5	2,64	0,18	1,18	2,45	—	15,5	0,58	0,18	4,97	2,04	—
119	36	36	335	20,5	0,67	0,13	3,11	1,74	—	7,5	0,26	0,08	4,92	2,34	—
D	2×24	24	166	15,3	0,73	0,13	2,86	1,10	0,060	8,5	0,18	0,09	8,00	1,94	0,037
143	4×24	12	293	22,5	0,99	0,32	5,18	1,46	0,072	6,2	0,19	0,09	7,58	1,81	0,050
141	4×24	6×24	233	18,5	0,74	0,11	2,35	1,94	0,044	8,2	0,19	0,09	7,58	3,30	0,048
13	—	15×24	219	37,5	1,80	0,69	6,12	0,77	—	9,5	0,21	0,13	9,90	1,30	—
14	—	15×24	246	23,0	1,10	0,29	4,22	1,00	—	9,0	0,19	0,07	5,90	2,19	—

* Braunes Unterhautfett.

Quotienten können einmal rein methodisch darin bestehen, daß beim Kohlensäuredruck Null, den wir verwenden, während der Versuchszeit gelöste Kohlensäure aus dem Gewebe austritt oder das Gewebe geschädigt wird. Wir müssen aber außerdem an die bereits erwähnte Möglichkeit einer Fettsynthese aus Zucker denken, daß also nicht eine vermehrte CO_2-Abscheidung vorliegt, sondern ein verminderter Sauerstoffverbrauch durch Übergang stark sauerstoffhaltiger Verbindungen in sauerstoffarme. Auf diesen Umstand könnten die niedrigen Q_{O_2}-Werte deuten, die häufig (Ratte 139, 142, 160) zu den hohen Quotienten gehören. Daß wir auch bei fetternährten Tieren hohe Quotienten finden, kann dahin gedeutet werden, daß die Synthese des Fettes aus dem Zucker der Suspensionsflüssigkeit leichter vor sich geht, als der umgekehrte Mechanismus, der vielleicht beim fetternährten oder hungernden Tier abläuft, solange das Gewebe im Gesamtverband des Organismus ist. Diese Hypothese würde die Befunde verständlich machen, daß entnervtes Fettgewebe zur Fettanhäufung neigt. Es wird auf diese Fragen mit besserer Methode (physiologischer Kohlensäuredruck) noch zurückzukommen sein.

Zusammenfassung.

Es wird versucht, in der großen Variabilität der Fettgewebsatmung gewisse Gesetzmäßigkeiten zu finden. Dabei zeigt sich, daß das „braune" Fettgewebe vom weißen Gewebe erheblich abweicht, der Sauerstoffverbrauch und die anaerobe Glykolyse ist höher, der respiratorische Quotient tiefer. Stärker als andere Gewebe zeigt das Fettgewebe eine Abhängigkeit seiner Stoffwechselgrößen vom Tiergewicht und vom Wachstum. Die glykolytische Fähigkeit des Fettgewebes ist im Vergleich zur Atmung größer als bei Leber und Niere, aber kleiner als bei Netzhaut, Hirnrinde und Tumoren. Sie ist ferner nicht so groß, daß sie in jedem Fall die oft erstaunlich hohen respiratorischen Quotienten des Fettgewebes völlig erklären könnte. Die Möglichkeit der Fettsäuresynthese durch isoliertes Fettgewebe in vitro wird an Hand von Stoffwechselmessungen am Fettgewebe einseitig ernährter Tiere vorläufig erörtert.

Herrn Geh. Rat v. Krehl danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der Firma A. Knoll A.-G. für die Überlassung von Geldmitteln.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg.

Über die Verteilung der Diäthylbarbitursäure im Gehirn.

Von

E. und I. Keeser.

(Eingegangen am 21. VI. 1935.)

Koppanyi und Mitarbeiter[1] berichten, daß es ihnen nicht gelang, eine spezifische Verteilung von Barbitursäurederivaten im Gehirn nachzuweisen. Dieser Mißerfolg beruhte darauf, daß die von den Autoren applizierten Dosen zu groß waren und daher das gesamte Gehirn überschwemmten. Eine etwaige spezifische Verteilung von Arzneimitteln kann nur bei Verabfolgung sehr kleiner Dosen gefunden werden[2] und ist zudem, wie auch aus den Untersuchungen von Veit und Vogt hervorgeht[3], recht selten. — Auch in weiteren Versuchen gelang es Koppanyi[4] — freilich bei Verwendung einer anderen Tierart und einer anderen Nachweismethode für Barbitursäurederivate als der von uns angewendeten — bei Applikation kleinerer Mengen nicht, unsere Befunde über eine spezifische Verteilung von Barbitursäurederivaten im Gehirn[5] zu reproduzieren. Indessen bildete nicht erst diese Veröffentlichung für uns den Anlaß, unsere Untersuchungsergebnisse einer Nachprüfung zu unterziehen, sondern eine schriftliche Mitteilung von M. Vogt, nach der auch sie unter Anwendung eines von ihr ausgearbeiteten Extraktionsverfahrens eine spezifische Verteilung von Barbitursäurederivaten im Gehirn nicht feststellen konnte. Diese Angabe erschien uns insbesondere deswegen beachtenswert, weil bei dem Extraktionsverfahren von M. Vogt, wie wir bestätigen konnten, praktisch alle Lipoide entfernt werden. Wir mußten daher mit der Möglichkeit rechnen, daß Barbitursäurederivate im Groß- und Kleinhirn an Lipoide oder andere Begleitstoffe, die die Sublimation stören können, anders gebunden werden als im Diencephalon, daß sie infolgedessen aus den verschiedenen Gehirnpartien unter verschiedenartigen Sublimationsbedingungen gewonnen werden und daß wir daher seinerzeit bei Verwendung lipoidhaltiger Extrakte zwar aus dem Diencephalon Barbitursäure-Sublimate erhielten, jedoch nicht aus den übrigen Hirnpartien.

Dementsprechend ließen wir unsere Untersuchungen sowohl unter Verwendung unserer früher mitgeteilten Extraktionsmethode wie auch unter

---

[1] Koppanyi, Th. u. Mitarbeiter: The journ. of pharm. and exp. therap. **52**, 121 (1934). — [2] Keeser, E. u. I.: Arch. f. exper. Path. **147**, 363 (1930); The journ. of pharm. and exp. therap. **53**, 137 (1935). — [3] Veit, F. u. M. Vogt: Die Naturwissenschaften **22**, 492 (1934). — [4] Koppanyi, Th.: The journ. of pharm. and exp. therap. **54**, 84 (1935). — [5] Keeser, E. u. I.: Arch. f. exper. Path. **125**, 251 (1927); **127**, 230 (1927).

Anwendung des Extraktionsverfahrens von M. Vogt nachprüfen. Um subjektive Momente nach Möglichkeit auszuschließen, wurden die Extrakte von einer Person der Sublimation unterworfen, die nicht wußte, welche Gehirnpartie vorlag und welche Mengen Diäthylbarbitursäure appliziert worden waren. Die Sublimationsdauer betrug 12 Stunden, die Temperatur 120° C. Als Versuchstiere dienten wieder Kaninchen, die $1^1/_2$ Stunden nach der intravenösen Injektion von Diäthylbarbitursäure durch Entbluten getötet wurden.

Hierbei ergab sich, daß sowohl bei der Extraktionsmethode von M. Vogt wie auch bei unserem vergleichsweise angewendeten Extraktionsverfahren regelmäßig die seinerzeit von uns mitgeteilte spezifische Verteilung der Diäthylbarbitursäure gefunden wurde, wenn 10 mg/kg intravenös appliziert und die Tiere frühestens $1^1/_2$ Stunden später getötet wurden.

Werden die Tiere früher als $1^1/_2$ Stunden nach der intravenösen Injektion von Diäthylbarbitursäure getötet, so befindet sich, wie wir seinerzeit berichteten[6], das Arzneimittel noch in der Blutbahn, kann beim Verreiben des Gehirns aus den Gefäßen in die Gehirnmasse gelangen und so die Anwesenheit von Diäthylbarbitursäure im Gehirn vortäuschen. Dementsprechend werden, auch wenn die Tiere nach $1^1/_2$ Stunden getötet werden, noch gelegentlich ein oder zwei Nadeln in Großhirn, Kleinhirn oder Medulla gefunden; jedoch ist die im Vergleich hierzu vorhandene Anreicherung von Barbitursäurenadeln im Diencephalon auch in diesem Fall sehr eindrucksvoll. Bei der Diskussion der Gründe, warum unsere Versuchsergebnisse von den ihrigen abweichen, glaubt M. Vogt[7] nur zwei nicht ausschließen zu können, die Tierart und die Extraktionsmethodik. Daß letztere nicht die Ursache ist, zeigen die vorstehend geschilderten Versuche. Wir werden daher weiter prüfen, ob beim Hund eine andersartige Verteilung stattfindet als beim Kaninchen.

Bereits früher äußerten wir die Ansicht[2], daß durch das Studium der Verteilung der Arzneimittel im Organismus oft keine Antwort auf die Frage erhalten wird, wo sie angreifen, und daß die Sublimationsmethode hauptsächlich deswegen wertvoll ist, weil sie gestattet, außerordentlich kleine Mengen von Arzneistoffen nachzuweisen. Im Falle der Barbitursäurederivate scheint indessen der Spezifität der Verteilung eine Spezifität des Angriffspunktes zu entsprechen. Hierauf deuten die nach Hirnschädigungen in der Gegend des Thalamus auftretenden Schlafstörungen; ferner der Befund, daß Injektion von kleinen Mengen Luminal in die Infundibulargegend Schlaf hervorruft, während diese Wirkung bei intracerebraler Applikation in das Groß- und Kleinhirn nicht eintritt[8]; daß Schlafmittel bei

[6] Keeser, E. u. I.: Arch. f. exper. Path. **127**, 233 (1927). — [7] Vogt, M.: Ebenda **178**, 613 (1935). — [8] Sahlgren, E.: Acta psychiatr. **9**, 129 (1934).

großhirnlosen Tieren schneller und stärker wirken als bei normalen[9]; die Versuche von Hess[10] sowie diejenigen von Nakamura[11], der bei Kaninchen bei protrahierter Vergiftung mit diäthylbarbitursaurem Natrium regressiv-degenerative Veränderungen vorwiegend im Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark fand; schließlich die Beobachtungen von Purves-Stewart[12], nach denen bei der chronischen Barbitursäurevergiftung Erscheinungen von seiten des Hirnstamms, des Mittelhirns, der Hinterseitenstränge und des Kleinhirns das Vergiftungsbild beherrschen.

Zusammenfassung.

Eine Nachprüfung früher mitgeteilter Befunde ergab auch bei Anwendung eines verbesserten Extraktionsverfahrens, daß nach intravenöser Injektion geeignet kleiner Mengen bei Kaninchen die seinerzeit von uns beobachtete Anreicherung der Diäthylbarbitursäure im Diencephalon gefunden wird.

[9] Ueyama, M.: Zit. nach Ber. f. d. ges. Physiol. **81**, 653 (1934). — [10] Hess, W. R.: Klin. Wschr. **12**, 129 (1933). — [11] Nakamura, T.: Zit. nach Ber. f. d. ges. Physiol. **82**, 184 (1933). — [12] Purves-Stewart, J.: Jahrb. d. Psychiatr. **51**, 203 (1934).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Über den Potentialwirkungscharakter des Acetylcholins.

Von

H. Gremels und F. Zinnitz.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. VI. 1935.)

Die Aufklärung der Dynamik des Muscarineinflusses führte Straub[1] zur Aufstellung der Theorie der Potentialwirkungen. Das wesentliche Moment für die Wirksamkeit eines derartigen Stoffes ist sein Eindringen in die Zelle, bei dem notwendigerweise ein Konzentrationsgefälle entsteht. In dem Augenblick, wo ein chemisches Gleichgewicht entstanden ist, so z. B. durch das Erreichen einer Sättigung im Innern, muß die Wirkung aufhören. Dies setzt voraus, daß der Wirkstoff in der Zelle keiner schnellen Zerstörung unterliegt. Die Wirkungsdauer eines solchen Stoffes wäre dann im wesentlichen durch die Sättigungsgeschwindigkeit bestimmt.

Dauerwirkungen sind für Stoffe vom Potentialwirkungscharakter aber nur möglich, wenn mehrere Vorbedingungen erfüllt sind. Neben einer Dauerzufuhr bzw. Dauerbildung muß eine Dauerzerstörung bestehen, wodurch das für die Wirkung notwendige Potentialgefälle unterhalten wird. Nun hat Straub[2,3] am Mechanismus der Adrenalinwirkung gezeigt, daß dieses Hormon die Bedingung eines Potentialwirkstoffes im eben besprochenen Sinne erfüllt. Eine dieser Bedingungen liegt in der Oxydationsgeschwindigkeit des Adrenalins durch die Zelle, deshalb ist es möglich, durch eine Adrenalindauerinfusion eine Dauerwirkung im Sinne einer Blutdrucksteigerung zu erzielen. Straub fand, daß die Wirkung mit der Einflußgeschwindigkeit wächst und außerdem das Wirkungsmaximum bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 20 γ/Min. Adrenalin liegt. Der Tod trat bei Infusionsgeschwindigkeiten von 80—100 γ Adrenalin pro Minute ein.

Ein Stoff, für den ähnliche Vorbedingungen wie für das Adrenalin gelten, ist das Acetylcholin. Als chemischer Überträger der Vaguswirkung, denn nach den Untersuchungen von Loewi[4] und Dale[5] ist die Identität von Vagusstoffen und Acetylcholin eine äußerst wahrscheinliche, interessiert uns sein Wirkungsmechanismus ganz besonders. Beim Acetylcholin ist es ein sehr schnell verlaufender Verseifungsvorgang, der die Zerstörung voll-

[1] Pflügers Arch. **119**, 127 (1927). — [2] Sitzungsber. d. phys. med. Ges. zu Würzburg 1907. — [3] Arch. f. exper. Path. **57**, 423 (1907). — [4] Pflügers Arch. **189**, 239 (1921) u. f. — [5] Brit. med. J. 1934.

bringt. Dieser Dauerzerstörung steht eine Dauerbildung gegenüber, für die es eine ganze Reihe von experimentellen Anhaltspunkten gibt.

Unter diesen Voraussetzungen lag es nahe, sich die Wirkung intravenöser Dauerinfusionen von Acetylcholin anzusehen. Als Effekt beobachteten wir die Blutdrucksenkung.

Die Versuche wurden an mit Chlorolose (0,075 g/kg) narkotisierten Katzen ausgeführt. Die Dauerinfusion machten wir mit Acetylcholinlösungen von $1:2\cdot10^6$ —$1:2\cdot10^5$ bei Infusionsgeschwindigkeiten 0,1—1,5 ccm/Min. in die V. jugularis. Mit Einzelinjektionen wurde zuvor eine Acetylcholindosis aufgesucht, die eine ausgesprochene Blutdrucksenkung hervorrief. Mit dieser Menge wurde zwischen den einzelnen Dauerinfusionen die Reaktionsfähigkeit des Versuchstieres kontrolliert.

Ein solcher Versuch (26. VI. 1935, Katze 3,1 kg) zeigt, daß auf eine Einzelinjektion 0,1 γ Acetylcholinchlorid eine schnell vorübergehende Blutdrucksenkung von 45 mm Hg erfolgt. Eine Dauerinfusion 0,09 γ/Min., die über 6 Min. andauert, hat keinerlei Wirkung, die infundierte Gesamtmenge ist 0,54 γ Acetylcholin. Eine Steigerung der infundierten Acetylcholinmenge auf 0,155 γ/Min. über 6 Min. 15 Sek. bleibt ebenfalls wirkungslos. Das gleiche gilt von 0,26 γ/Min. Die erste Wirkung tritt bei einer Dauerinfusion von 0,51 γ/Min. ein, dabei kommt es zu einer flüchtigen Senkung um 40 mm Hg, doch bereits nach 30 Sek. hat der Blutdruck seine normale Höhe wieder erreicht. Die gesamte Acetylcholinmenge beträgt in diesem Falle 4,59 γ. Die erste Dauerwirkung tritt bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,75 γ/Min. ein. Auch hier beobachten wir zuerst eine vorübergehende stärkere Senkung, die sich daran anschließende Dauersenkung beträgt 10 mm Hg. Sie hält sich während der Infusionsdauer von 11 Min. unverändert, die dabei zugeführte Gesamtmenge beträgt 8,62 γ. Bei einer Dauerzufuhr von 1,55 γ Min. wird eine Dauersenkung von 20 mm Hg erreicht, die über die Infusionszeit von 16 Min. unverändert anhält. Die dabei zugeführte Gesamtmenge beträgt 24,6 γ Acetylcholin. Eine noch weitere Steigerung auf 2,6 γ/Min. führt über die Zeit von 19. Min. zu einer konstanten Dauersenkung von 35 mm Hg. Die absolute Menge beträgt 59,4 γ Acetylcholin. Eine Senkung gleichen Grades bekommen wir bei 3,3 γ/Min. (36,3 γ in 11 Min.). Eine geringe Steigerung der Dauersenkung um 40 mm Hg tritt bei einer Menge von 5,1 γ/Min. (85 γ in 10 Min.) ein.

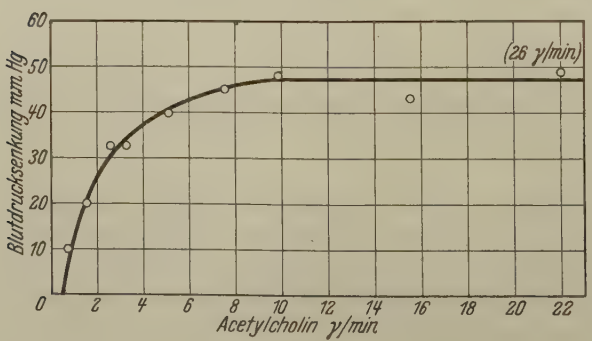


Abb. 1.

Bei 7,5 γ/Min. (105 γ in 14 Min.) sehen wir eine Dauersenkung um 45 mm Hg. Die Testinjektionen mit 0,1 γ, die immer zwischen den einzelnen Dauerinfusionen angestellt wurden, ergaben immer die gleiche Wirkung, nämlich eine Senkung um 50 mm Hg*. Bei weiteren Steigerungen der Acetylcholinmengen auf 9,0 γ/Min. (135 γ in 15 Min.), 15,5 γ/Min. (172,5 γ in 15 Min.) und 26 γ/Min. (390 γ in 15 Min.) ergab sich keine weitere Steigerung der Blutdrucksenkung. Sie betrug zwischen 45 und 50 mm Hg. Dahingegen ist die Nachwirkungszeit, wie aus den Zahlen in Tabelle 1 ersehen werden kann, bei diesen großen Acetylcholinmengen verlängert.

Tabelle 1.

Zeit in Min.	Acetylcholin/Min.	Nachwirkungszeit		Zeit in Min.	Acetylcholin/Min.	Nachwirkungszeit	
		Min.	Sek.			Min.	Sek.
11	3,3 γ/min.	—	15	15	9,0 γ/min.	1	20
10	5,1 „	—	15	15	15,5 „	3	—
14	7,5 „	—	20	15	26 „	4	20

Eine kurvenmäßige Darstellung des Versuchs in Abb. 1 zeigt die Beziehung zwischen der infundierten Acetylcholinmenge und der dadurch bedingten Dauerblutdrucksenkung. Die Dauerwirkung beginnt bei einer Menge zwischen 0,5 und 0,7 γ/Min. und zeigt eine Zunahme der Wirkung bis zu der Menge von 7,5 γ/Min. Eine weitere Vergrößerung der infundierten Menge bis zu 26 γ/Min. hat keine Wirkungsverstärkung zur Folge. Aus dem Exponentialcharakter der Kurve ergibt sich, daß Dosen unter 0,5 γ keine Dauerwirkung ergeben und daß das Wirkungsmaximum bei Mengen zwischen 7 und 10 γ/Min. liegt. Wird die Dauerzufuhr darüber hinaus gesteigert, so tritt keine Wirkungsverstärkung mehr ein, sondern — wie wir bereits gesehen haben — nur eine Verlängerung der Nachwirkungszeit.

In einer Kurve (Abb. 2) bringen wir noch ein weiteres Beispiel für die Wirkung einer Acetylcholindauerinfusion. Im ersten Teil der Kurve sehen wir als Wirkung einer Einzelinjektion von 0,1 γ Acetylcholin eine Blutdrucksenkung von 58 mm Hg. Danach wurde eine Dauerinfusion mit 0,09 γ/Min. durchgeführt, die keine weitere sichtbare Wirkung hatte. Bei einer darauffolgenden Dauerinfusion von 5,1 γ/Min. sehen wir eine Dauersenkung des Blutdruckes um 52 mm Hg, der die übliche stärkere Senkung am Beginn der Infusion vorausgegangen ist; während der Dauer von 7 Min. sind insgesamt 35,7 γ Acetylcholin infundiert worden. Nach Absetzen der Dauerinfusion geht — wie wir aus der Kurve ersehen — der Blutdruck in

* Durch Kontrollen überzeugten wir uns, daß die verwandten Acetylcholinlösungen auch in den großen Verdünnungen extra corpus unverändert wirksam blieben.

einer Zeit von 20 Sek. auf seine Ausgangshöhe zurück. Die kurz auf die Dauerinfusion folgende Testinjektion von 0,1 γ Acetylcholinchlorid senkt den Blutdruck um 46 mm Hg.

Die Feststellung einer Dauerwirkung des Acetylcholins durch eine Dauerinfusion bestätigt den Potentialwirkungscharakter dieses Stoffes. Die Ähnlichkeit mit dem von Straub[2] festgestellten Wirkungsmechanismus des Adrenalins ist eine eindeutige, d. h. auch beim Acetylcholin ist neben der Dauerzufuhr bzw. Dauerbildung die Dauerzerstörung die Ursache für die Dauerwirkung. Wenn die kontinuierlich zugeführte Acetylcholinmenge ungefähr 0,008 γ pro Sek. (0,5 γ/Min.) überschreitet, kommt es zur ersten Andeutung einer Wirkung, d. h. also, daß sich in dem Augenblick ein wirksames Konzentrationsgefälle ausbildet. Dies wird am wahrscheinlichsten dadurch zustande kommen, daß die Verseifungsgeschwindigkeit bei dieser Menge gerade eine Grenze erreicht hat. Daraus ergibt sich, daß bei allen darunterliegenden Infusionswerten die Verseifung der Zufuhr gleich ist, so daß kein wirksames Potentialgefälle zustande kommt.

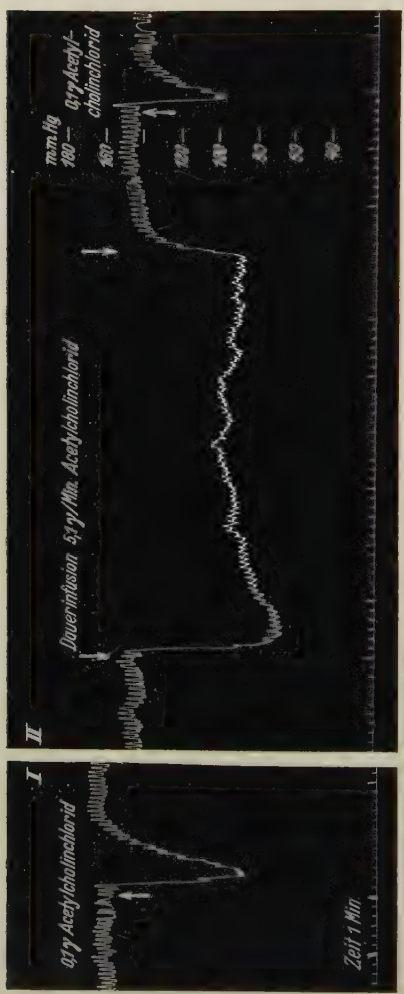


Abb. 2. Versuch vom 26. VI. 1935. Katze 2,8 kg. 0,075 g/kg Chloralose. Zwischen I und II wirkungslose Dauerinfusion von 0,09 γ/Min. über 12 Min.

Das Wirkungsmaximum zwischen 7 und 10 γ/Min. Acetylcholin entspricht einer Zufuhr von durchschnittlich 0,1 γ/Sek. Es ist interessant, daß die Blutdrucksenkung der Einzelinjektion von 0,1 γ Acetylcholin ungefähr gleich groß ist, d. h. in beiden Fällen beträgt die Senkung zwischen 40 und 50 mm Hg. Die absoluten Mengen haben selbst bei 390 γ, d. h. dem 3900fachen der wirksamen Einzelmenge, keine schädlichen Folgen.

Zusammenfassung.

1. Durch Dauerinfusion von Acetylcholin wird eine Dauersenkung des Blutdruckes hervorgerufen.

2. Diese Beobachtung weist auf den Potentialwirkungscharakter des Acetylcholins hin und ist dem Wirkungsmechanismus des Adrenalins verwandt.

3. Die Dauerwirkung tritt bei Acetylcholinmengen über 0,5 γ/Min. ein.

4. Die Maximalwirkung einer Einzelinjektion und die der entsprechenden Dauerinfusion sind von gleichem Ausmaße.

5. Dieser Wirkungsmechanismus ist eine Voraussetzung des hormonalen Charakters des Acetylcholins.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Akademie zu Keijo.

Über die Veränderungen der Elektrophänomene am Zentralnervensystem bei Äthernarkose.

Von

Prof. Dr. **Bun-ichi Hasama.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. VI. 1935.)

Kürzlich gelang es mir[1], bei Kaninchen die Hirnrindenerregung, die bei Applikation von Pikrotoxin eintritt, im Aktionsstrombild abzuspiegeln. Dies legt die Annahme nahe, daß umgekehrt die Hirnrindenlähmung bei Äthernarkose saitengalvanometrisch beobachtet werden könnte. Bekanntlich haben die Narkotica der Fettreihe einschließlich Äther wie ein doppelschneidiges Schwert Wirkung in zwei Richtungen: erst pränarkotische Erregung, dann narkotische Lähmung und schließlich wieder postnarkotische Erregung. Außerdem wird allgemein angenommen, daß die Reihenfolge, in der die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems nacheinander narkotisiert werden, indirekten Beobachtungen zufolge zuerst die Großhirnrinde, dann das Rückenmark und schließlich die Medulla oblongata sein muß. Vorliegende Arbeit soll hauptsächlich untersuchen, wie die Großhirnrinde sich bei den erwähnten drei Phasen der Wirkung des Äthers bioelektrisch verhält. Es gilt ferner saitengalvanometrisch zu prüfen, 1. unter welchen Erscheinungen die drei verschiedenen Hauptteile des Zentralnervensystems (Großhirn, Medulla oblongata und Rückenmark) durch Äther narkotisiert werden und 2. wie sich an ihnen die Reihenfolge des Ätherangriffs gestaltet — ob von oben nach unten in eingehaltener oder, wie bisher angenommen, in durchbrochener Reihenfolge. Ein solcher Versuch, die Wirkung der Narkotica im bioelektrischen Bild abzuspiegeln, bewegt sich noch auf völligem Neuland, scheint aber auf den ersten Blick höchst interessant und vielversprechend.

Methodik.

1. Bloßlegung der Ableitungsstellen.

Als Ableitungsstelle der Elektrophänomene habe ich bei Versuchstieren — Kaninchen — die Großhirnrinde, die Rautengrube der Medulla oblongata und die dorsale Fläche des Rückenmarks in der Höhe des IV. oder V. Halswirbelknochens bloßgelegt. Das Dach der Schädelknochen wurde wie üblich entfernt, die Dura eröffnet und die Rindenfelder an der dorsalen Fläche einer Großhirnhemisphäre bloßgelegt. Dann wurde an der Suboccipitalgegend Hautschnitt ausgeführt,

[1] Hasama, B.: Arch. f. exper. Path. **177**, 578 (1935).

störende Muskeln reseziert, um den I. und II. Halswirbelknochen freizulegen, dessen dorsaler Teil mit einem Teil des Hinterhauptsbeines vorsichtig entfernt wurde. Die nun bloßgelegten Hirnhäute wurden eröffnet, um die Rautengrube anzugreifen, wobei das Kleinhirn etwas nach oben weggedrückt wurde. Dann wurde an der Medianlinie am Rücken Hautschnitt ausgeführt und nach Resektion der störenden Muskeln der dorsale Teil des IV. und V. Halswirbelknochens reseziert; die dorsale Fläche des Rückenmarks wurde so zugänglich. Die bloßgelegten Hirnteile wurden zweckdienlich erwärmt und befeuchtet.

2. Ableitungselektroden.

Es wurden unpolarisierbare Zn-$ZnSO_4$-Ton-Elektroden benutzt, deren jede in ein mit Ringerlösung befeuchtetes Wollfädchen auslief. Die Elektrophänomene wurden monophasisch abgeleitet; die eine differente Elektrode lag auf einem beliebigen Hirnteil, von wo man Elektrophänomene ableiten wollte, die andere indifferente auf einem indifferenten rasierten befeuchteten Teil der Kopfhaut. Bei Ableitung der Elektrophänomene wurde der Kopf besonders stark fixiert, zur Vermeidung der sonst bei Ätherinhalation infolge der Kopfbewegung manchmal auftretenden Verschiebung der Elektroden gegen die Ableitungsstelle.

3. Galvanometer.

Der Galvanometer (Cambridge-Modell) wurde mit den Elektroden so verbunden, daß die Negativität der differenten Elektrode Ausschlag nach oben gab. Die Empfindlichkeit des Galvanometers betrug bei Einführung der Elektroden und des Versuchstieres in den Stromkreis und bei 1 m Registrierabstand 2 cm für 1 Millivolt. Die Elektrophänomene wurden auf die Trockenplatte photographiert, die bei Aufnahme in der Kamera automatisch nach unten abfiel.

Der Bequemlichkeit halber habe ich das Stadium der Narkose, entsprechend dem klinisch allgemein gebrauchten Schema des Narkosenablaufs, in Exzitations-, Toleranz- und Kollapsstadium eingeteilt.

Versuchsergebnisse.

1. Bei Vermeidung von Ätherinhalation.

An der Großhirnrinde beobachtete ich fast überall periodische spontane Potentialschwankungen, die individuell verschieden waren. Sie waren auch am selben Individuum zeitlich nicht gleich. Der Rhythmus dieser Schwankungen entsprach nicht dem der Pulsation bzw. der Atmung. Die Intensität und der Rhythmus der Schwankungen schienen je nach der Stelle der Großhirnrinde verschieden. Beziehungen zwischen dieser Potentialschwankung und einem bestimmten Sinnesreiz waren nicht offenbar. Die elektrischen Schwankungen sind wahrscheinlich das elektromotorische Zeichen der die Großhirnrinde entladenden corticofugalen motorischen oder corticopetalen sensiblen Erregungen. Ich neige zur letzteren Annahme, weil verschiedene Sinnesreize dauernd auf das Tier einwirken. Also schlage ich vor, das hierbei erzielte Elektrogramm als „Elektrocorticogramm“ zu bezeichnen (Abb. 1a).

Auch von der Rautengrube überall konnte ich, selbst bei Reizruhe, Elektrophänomene ableiten, die individuell verschieden waren. Die Potentialschwankung bestand manchmal aus Hauptwellen und den letzteren

unregelmäßig aufgesetzten Nebenwellen. Die Potentialschwankungen schienen je nach den Ableitungsstellen verschieden zu sein. Besonders am Calamus scriptorius entsprach bisweilen der Rhythmus der Potential-

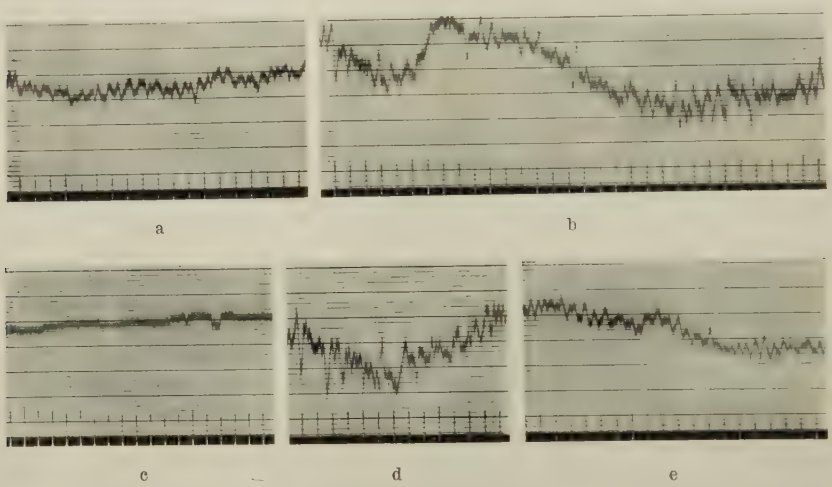


Abb. 1. Elektrocorticogramm; a) vor Inhalation des Äthers; b) beim Exzitationsstadium; c) beim Toleranzstadium; d) kurz nach Erwachen; e) einige Zeit nach Erwachen. Die Aktionsströme sind von der frontalen Rindenregion und von einem indifferenten Teil der Kopfhaut abgeleitet. Zeitmarken $^1/_2$ Sek.

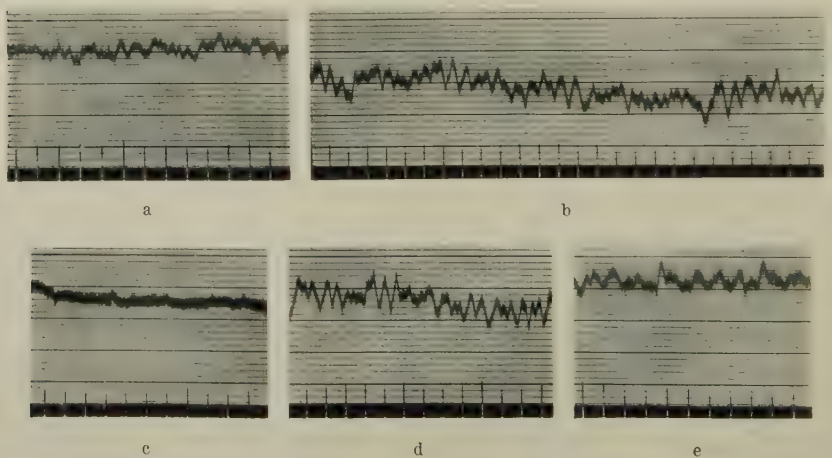


Abb. 2. Elektrospinogramm. a) vor Inhalation des Äthers; b) beim Exzitationsstadium; c) beim Toleranzstadium; d) kurz nach Erwachen; e) einige Zeit nach Erwachen. Die Aktionsströme sind von der dorsalen Fläche des Rückenmarks in der Höhe des V. Halswirbelknochens und von einem indifferenten Teil der Kopfhaut abgeleitet. Zeitmarken $^1/_2$ Sek.

schwankung dem der Atmung. Es fragt sich, wovon sind die Potentialschwankungen an der Rautengrube wohl der Ausdruck? Bekanntlich existieren an der Rautengrube, und zwar dicht unterhalb ihrer Oberfläche,

die Kerne verschiedener Hirnnerven, z. B. des Vagus, des Hypoglossus und des Facialis. Außerdem findet Kontrolle statt: 1. der vegetativen Funktionen, an der Medulla oblongata, besonders dicht unterhalb ihrer Oberfläche; 2. der Atembewegung, vielleicht am Calamus scriptorius. Also wären wohl die Potentialschwankungen der elektromotorische Ausdruck der gesamten medullopetalen oder medullofugalen Erregungen, die die Rautengrube entladen. Daher schlage ich vor, die hierbei gewonnene Kurve als „Elektromedullogramm" zu benennen (Abb. 3a). Bestimmte Beziehungen zwischen der Lokalisation der Ableitungsstelle und dem Schwankungsbild waren nicht sicher feststellbar.

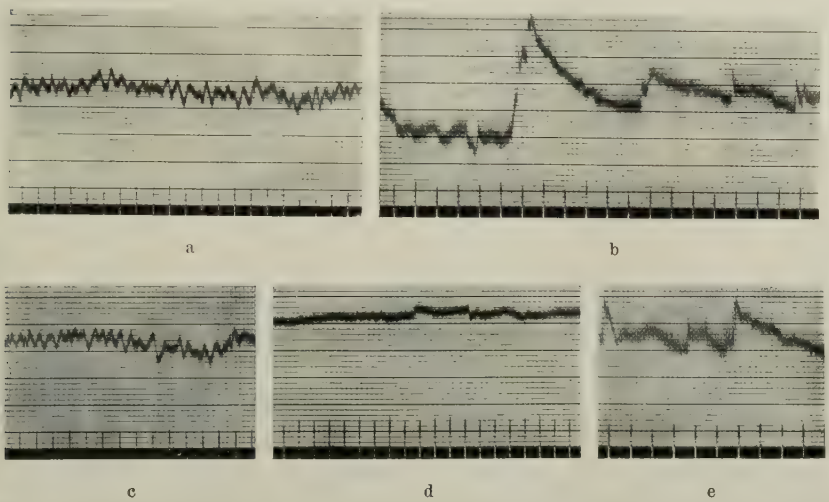


Abb. 3. Elektromedullogramm. a) vor Inhalation des Äthers; b) beim Exzitationsstadium; c) beim Toleranzstadium; d) beim Kollapsstadium; e) kurz nach Erwachen. Die Aktionsströme sind von einem Punkt 3 mm oberhalb des Calamus scriptorius und von einem indifferenten Teil der Kopfhaut abgeleitet. Zeitmarken $^1/_2$ Sek.

Auch von der dorsalen Fläche des Rückenmarks konnte ich schwache rhythmische Potentialschwankungen ableiten. Diese waren aber schwächer und weniger frequent als die an der Medulla oblongata oder der Großhirnrinde. Sie sind wohl auf die spinopetal fortgeleiteten sensiblen Erregungen zurückzuführen, die das Rückenmark entladen, denn bei Reizruhe können die ganzen sensiblen Sinnesreize nicht absolut ausgeschaltet werden. Die Kurve dieser Gesamterscheinung möchte ich als „Elektrospinogramm" bezeichnen (Abb. 2a). Kürzlich haben C. Umrath und K. Umrath[2] vom Rückenmark des Frosches Aktionsströme ableiten können.

2. Beim Exzitationsstadium.

Inhalation von Äther geschah, indem der Äther wie üblich auf die Gazemaske getröpfelt wurde. Am Anfang der Äthernarkose beobachtete man die bekannten sogenannten Exzitationserscheinungen — die pränarkotische Erregung —, die ein

[2] Umrath, C. u. K. Umrath: Pflügers Arch. **234**, 562 (1934).

Zustand von motorischer Unruhe ist. Es traten nämlich gesteigerte Muskelbewegung mit Zunahme des Muskeltonus und der Rigidität auf; besonders ersah man zugenommene Bulbusbewegung. Manchmal sogar traten krampfartige Erscheinungen auf, die schließlich zur Erschlaffung führten. Außerdem fanden Tachykardie und Tachypnoe statt.

Bei diesem Stadium trat Steigerung der Potentialschwankungen ein stellenweise an der Großhirnrinde, der Rautengrube und dem Rückenmark, besonders aber an der Großhirnrinde zuerst und am stärksten. Das Elektrocorticogramm zeigte dabei unregelmäßige, steile und frequentere Schwankungen, wobei auf den großen Wellen kleine unregelmäßig superponiert waren (Abb. 1 b). Später konnten Beschleunigung und Verstärkung einerseits, Verlangsamung und Abschwächung andererseits abwechselnd auftreten. Mit Steigerung der Potentialschwankungen beobachtete ich manchmal wiederholten Auf- und Abstieg der Grundlinie. Nach mehreren Schwankungen konnte das erhöhte negative Potential unter das Initialniveau sinken. Diese Steigerung der Entladung wurde an der ganzen Großhirnrinde herdweise festgestellt. Andererseits beobachtete ich aber stellenweise verschiedene Zonen, wo von Anfang an die bestehenden Schwankungen sich abschwächten. Diese Zonen waren zwischen den Zonen eingeschaltet, von wo gesteigerte Potentialschwankungen ableitbar waren. Die Zonen gesteigerter Entladung von verschiedener Intensität und die Zonen abgeschwächter Entladung auch von verschiedener Stärke durcheinander gemischt. Die erwähnten vorübergehenden gesteigerten Potentialschwankungen wurden früher oder später allmählich abgeschwächt, um schließlich zu verschwinden. Sie sind offenbar auf die gesteigerte Tätigkeit der Großhirnrinde, hauptsächlich infolge von direkter Reizwirkung des Äthers auf die Großhirnrinde, zurückzuführen; die auf der motorischen bzw. sensorischen Zone der Großhirnrinde landende Erregung, die gesteigerte Motilität und Sensation zur Folge hat, steigert die Entladung. Beim Menschen treten nämlich im Anfang der Narkose gesteigerte Motilität und verschiedene Halluzinationen auf, die wohl die Entladung steigern. Die herdweise Abschwächung der Potentialschwankungen bedeutet wohl die Herabsetzung der Hirntätigkeit — partielle Narkotisierung. Aus obigen Resultaten kann man annehmen, daß die verschiedenen Rindenteile dabei zum Teil erregend, zum Teil lähmend angegriffen werden, und zwar je mit verschiedener Intensität.

Also entspricht die Bezeichnung „Exzitation" hier nicht einer reinen effektiven Erregung im echten Sinne des Wortes, sondern ist eine scheinbare, d. h. eine Folge der funktionellen Disharmonie, hervorgerufen durch partielle Lähmung an dem einen Teil mit gleichzeitiger Erregung an dem anderen; denn die Abschwächung der Elektrophänomene an der Großhirnrinde hat dabei einen nicht zu unterschätzenden Anteil. Ferner muß man die sogenannten Exzitationserscheinungen zum Teil auf die Reizung der Rindenregion durch den dorthin beförderten Äther deswegen zurückführen,

weil die Entladung an verschiedenen Rindenregionen hierbei gesteigert wurde. Aber man könnte die Exzitation nur der reinen direkten Erregung der Großhirnrinde nicht zuschreiben. Die sogenannte Exzitationserscheinung, der Zustand der motorischen Unruhe, besteht also in bioelektrischer Hinsicht aus zwei Teilen, erstens psychischer Disharmonie durch partielle Lähmung und partielle Erregung, zweitens aus der Erregung selbst. Das erinnert an den Rauschzustand bei akutem Alkoholismus, wo partielle sensorische Lähmung mit gleichzeitiger motorischer Erregung Hand in Hand geht. Wenn man demgegenüber die Exzitation auf einen möglichen Wegfall von Hemmungsimpulsen[3] zurückführte, so müßte dabei keine Steigerung, sondern bloß Abschwächung der Entladung auftreten, was von mir aber nie beobachtet wurde. Außerdem muß man beim sogenannten Exzitationsstadium auch den indirekten reizenden Einfluß des Äthers auf die Großhirnrinde infolge von gesteigertem Blutdruck und Überventilation durch Atembeschleunigung in Rücksicht nehmen.

Etwas verspätet gegen den Anfang der Steigerung der Potentialschwankungen an der Großhirnrinde wurden die Schwankungen am Rückenmark frequent und steil (Abb. 2b), was wohl hauptsächlich auf die Erregung zurückzuführen ist, die infolge von Reizung durch Äther im Rückenmark selbst entsteht, oder zum Teil auch auf die Erregung, die von der exzitierten Großhirnrinde ausgeht und zum Rückenmark fortgeleitet wird. Auch am Elektromedullogramm beobachtete ich, fast gleichzeitig mit der Steigerung der Potentialschwankungen am Rückenmark, vorübergehend Frequent- und Steilwerden der einzelnen Wellen (Abb. 3b). Die gesteigerte Schwankung ging in ihrem Rhythmus bald mit der Atmung, bald mit der Pulsation Hand in Hand, bald aber unabhängig von den beiden; sie ist also nichts anderes als der elektromotorische Ausdruck der gesteigerten Tätigkeit der Medulla oblongata. Bei späterem Exzitationsstadium hörten die Potentialschwankungen an der Großhirnrinde fast überall auf — Narkotisierung der Großhirnrinde; es zeigte das Elektrospinogramm entweder normale oder etwas abgeschwächte Schwankungen, während das Elektromedullogramm sich noch in leicht erhöhter Steigerung befand.

3. Beim Toleranzstadium.

Nach vorübergehendem Exzitationsstadium geht, wie bekannt, die Narkose zum sogenannten Toleranzstadium über. Die gesteigerte Pulsation kehrte wieder zur Ausgangszahl zurück. Atemvolumen und -frequenz kehrten allmählich zur Norm zurück. Die Muskeln wurden bewegungslos und atonisch. Die Reflexe waren geschwunden; das Kaninchen wurde ruhig und auf äußere Reize reaktionslos. Der Bulbus wurde mit verkleinerter Pupille wieder ruhig.

Die Entladung der Großhirnrinde hörte überall vollständig auf (Abb. 1c), gleichzeitig geschah allmählicher Abfall, manchmal aber Anstieg der Grundlinie. Dabei brachten Sinnesreize, wie z. B. kalorischer Reiz (Er-

[3] Killian, H.: Narkose, S. 26. Berlin, Julius Springer, 1934.

wärmung des Körpers) an der Großhirnrinde, nirgendwo Entladung hervor, also war von nirgendwo mehr Aktionsstrom ableitbar. Ferner wurde durch Riechreiz keine Potentialschwankung an der Riechsphäre mehr hervorgebracht — keine zerebrocorticale Projektion des Sinnesreizes infolge von vollständiger Narkotisierung der Großhirnrinde. Aufhören der Entladung von der Großhirnrinde hat auch Berger[4] am Menschen bei Injektion von Scopolamin oder bei Chloroformnarkose beobachtet. Etwas verspätet gegen das vollständige Aufhören der Potentialschwankungen an der Großhirnrinde begann auch das Elektrospinogramm, neben dem allmählichen Absinken bzw. Steigen der Grundlinie, auch Verlangsamung und Abschwächung der Entladung zu zeigen, was schließlich zum totalen Schwund der Oszillation führte. Dabei hörten Licht- und Cornealreflex völlig auf. Sinnesreize wie z. B. kalorischer Reiz (Erwärmung des ganzen Körpers) erweckten dabei nicht mehr die geschwundene Potentialschwankung. Daraus ist das Aufhören der Potentialschwankungen am Rückenmark wohl nichts anderes als das Nachlassen seiner Entladung infolge von Narkotisierung. Daneben könnte man vielleicht auch das Nachlassen der aus der Großhirnrinde spinopetal fortgeleiteten Erregung als einen Faktor annehmen, durch welchen das Rückenmark nicht entladen wird. Bei dieser Narkotisierung der Großhirnrinde und des Rückenmarks dauerten die Potentialschwankungen an der Rautengrube, ebenso wie beim vorangehenden Stadium, noch fort (Erhaltung der Tätigkeit der Medulla oblongata) (Abb. 3c). Im Laufe der Narkose zeigten die Potentialschwankungen an der Medulla oblongata als Effekt der beginnenden Narkotisierung eine allmähliche Abschwächung und Verlangsamung.

4. Beim Kollapsstadium.

Weitere Dauer der Ätherinhalation führte schließlich zum Kollapsstadium, wobei enorme Pupillendilatation, Verseichtung und Unregelmäßigkeit der Atmung und Abschwächung der Herztätigkeit, manchmal sogar Atem- und Herzstillstand auftraten.

Hierbei wurden die Potentialschwankungen an der Rautengrube abgeschwächt, manchmal sogar war von ihr kein Aktionsstrom mehr ableitbar, Narkotisierung der Medulla oblongata (Abb. 3d). Gleichzeitig sank das Niveau des Elektromedullogramms allmählich ab, bisweilen aber konnte es allmählich aufsteigen. Die Abschwächung der Entladung schien dabei an der ganzen Rautengrube nicht gleichzeitig zu geschehen. Ja Zonen der Abschwächung waren in einer bestimmten Zeitperiode haufenweise zwischen Zonen der Erhaltung eingeschaltet. Ab und zu, besonders bei Asphyxie, zeigte die abgeschwächte oder schon geschwundene Potentialschwankung eine vorübergehende leichte Verstärkung oder Beschleunigung. Aus obigen Resultaten ist ersichtlich, daß

[4] Berger, H.: Arch. f. Psychiatr. **94**, 16, (1931).

die Reihenfolge der Narkotisierung von oben nach unten durchbrochen ist, d. h. entsprechend den folgenden drei Stadien: zuerst Großhirn, dann Rückenmark und schließlich Medulla oblongata betrifft.

5. Beim Erwachungsstadium.

Wenn man beim Toleranzstadium und sogar beim Kollapsstadium die Ätherinhalation abbrach, so erfolgte, wie zu erwarten, allmähliches Erwachen. Die beim Kollapsstadium enorm erweiterte Pupille wurde mit dem Aufhören plötzlich enorm verkleinert, dann aber nahm sie allmählich wieder zu. Die Atembewegung und die Pulsation wurden zuerst vorübergehend vergrößert und beschleunigt und sogar manchmal übernormal, dann aber kehrten sie zur Norm zurück, worauf längere Zeit eine leichte Verkleinerung und Verlangsamung der Atembewegung und Pulsation folgte. Gleichzeitig mit dem Abbrechen der Narkose trat manchmal eine leichte tobsüchtige Agitation der Gliedmaßen auf und dann kehrten die Reflexe zurück, sogar manchmal vorübergehend etwas gesteigert; bei dieser Periode handelt es sich wohl um „postnarkotische Erregung".

Einige Minuten nach Absetzen der Inhalation begannen zuerst die geschwundenen Potentialschwankungen an der Rautengrube mit allmählicher Steigerung des Niveaus sich hier und da wieder einzustellen; manchmal fand bei Wiedererholung der Entladung vorübergehend zeitweilig eine leichte Steigerung über die Norm statt, worauf eine ziemlich lange leichtere Abschwächung gegen die Norm folgte. Etwas verspätet gegen den Beginn der Erholung der Entladung an der Rautengrube setzten auch die Potentialschwankungen am Rückenmark überall fast gleichmäßig wieder ein (Abb. 2d). Ebenso wie das Elektromedullogramm zeigte das Elektrospinogramm zuerst vorübergehend eine leichte Steigerung, worauf längere Zeit eine leichte Abschwächung unter die Norm folgte. Etwas später als das Erwachen der Potentialschwankungen am Rückenmark begannen die geschwundenen Potentialschwankungen an der Großhirnrinde sich hier und da wieder zu zeigen (Abb. 1d). Sobald dies der Fall war, pflegten sie eine leicht gesteigerte Schwankung aufzuweisen. Das Erwachen dieser Potentialschwankungen an der Großhirnrinde geschah nicht überall gleichmäßig. Also waren noch an gewissen Zonen die Schwankungen abwesend, zwischen ihnen an anderen Zonen waren sie schon vorhanden, und zwar gesteigert. Dies deutet darauf hin, daß dabei die Hirnfunktion sofort nach Erwachen vorübergehend erregt wird und das Erwachen der Funktion nicht überall synchron stattfindet. Diese funktionelle Disharmonie der synchronen Erregung und Lähmung führt zu motorischer Unruhe, was eine der Ursachen der sogenannten postnarkotischen Erregung ist. Die hier auftretende sogenannte Erregung enthält in Wirklichkeit gleichzeitig einen erregten und einen gelähmten Teil. Früher oder später wurden die Potentialschwankungen an der Großhirnrinde überall vollständig wach und kehrten nach vorübergehender Steigerung zur Norm zurück, blieben aber längere Zeit etwas unter derselben. Aus obigen Resultaten ist nun ersichtlich, daß die Erholung der Potentialschwankungen

bei Absetzen der Äthernarkose umgekehrt wie bei ihrem Verschwinden am Anfang der Narkose, in nachstehender Reihenfolge stattfindet: zuerst Medulla oblongata, dann Rückenmark, endlich Großhirn.

Zusammenfassung.

1. Bei normalem Zustand finden gewisse Potentialschwankungen an der Großhirnrinde, am Rückenmark und an der Medulla oblongata statt, deren Kurve ich je als „Elektrocorticogramm", „Elektrospinogramm" und „Elektromedullogramm" zu bezeichnen vorschlage, da die Schwankung wohl das elektromotorische Zeichen der Tätigkeit der erwähnten drei Regionen darstellt.

2. Bei Ätherinhalation findet eine anfängliche vorübergehende Steigerung und eine daranschließende Abschwächung (bis zum Verschwinden) der Potentialschwankungen statt: zuerst an der Großhirnrinde, dann am Rückenmark und schließlich an der Medulla oblongata. Es tritt also in obiger Reihenfolge in allen drei Regionen zunächst Erregung und dann Lähmung auf.

3. Die sogenannte prä- und postnarkotische Erregung beruht auf einer reinen Erregung gewisser Großhirnrindenregionen und beiläufig auf einer funktionellen Disharmonie der synchronen Erregung und Lähmung.

4. Die Reihenfolge der Erholung der geschwundenen Potentialschwankungen beim Erwachen aus der Äthernarkose ist umgekehrt wie beim Verschwinden derselben im Anfang der Narkose: 1. Medulla oblongata, 2. Rückenmark und 3. Großhirnrinde. Dabei zeigen die Potentialschwankungen an den erwähnten drei Regionen sofort nach der Erholung eine vorübergehende Steigerung – postnarkotische Erregung, die mit der pränarkotischen wesensgleich ist –, worauf ziemlich längere Zeit eine leichtere Abschwächung unter die Norm folgt.

Aus dem Laboratorium für pathologische Physiologie an der Militär-medizinischen Akademie in Leningrad. (Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow.)

Über die Rolle des Atemzentrums bei der Regelung des Blutkreislaufes.

Von

Dr. **I. R. Petroff.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. V. 1935.)

In einigen früheren Arbeiten[1] konnte ich zeigen, daß dem Atemzentrum eine sehr wesentliche Rolle bei der Regelung des Blutkreislaufes zukommt. Der Zentraltonus des Gefäßsystems bzw. der Tonus des Vasomotorenzentrums steht nämlich in direkter Abhängigkeit vom Zustand des Atemzentrums. Bei vollständigem Verlust der Erregbarkeit des Atemzentrums sinkt der Tonus des Vasomotorenzentrums herab und der Blutdruck stellt sich auf eine kleinere Höhe ein. Die pressorische Wirkung, die gewöhnlich bei Asphyxie, bzw. Einatmen von CO_2 beobachtet wird, bleibt dabei in der Regel aus. Indessen bleibt die selbständige Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums unter diesen Bedingungen erhalten; wenigstens geht die Gehirnanämie, sowie die Embolie der Gehirnarterien auch nach Lähmung des Atemzentrums mit der üblichen vasomotorischen Reaktion einher. Nach Wiederherstellung der Erregbarkeit des Atemzentrums bzw. mit dem Auftreten der selbständigen Atmung steigt der Gefäßtonus deutlich an und erreicht mitunter die normale Höhe; Asphyxie und Lufteinatmen mit gesteigertem CO_2-Gehalt ruft von neuem den üblichen Anstieg des Blutdrucks hervor.

Die angeführten Ergebnisse meiner früheren Arbeiten gestatten folgende Annahmen zu machen:

1. Das Vasomotorenzentrum steht unter dem Einfluß der tonisierenden Impulse, die vom Atemzentrum ausgehen.

2. Die „chemische" Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums wird durch das Atemzentrum bewerkstelligt.

3. Das Vasomotorenzentrum verfügt über eine selbständige mechanische Erregbarkeit.

Diese Schlußfolgerungen wurden von P. Wesselkin[2] bestätigt, der zwecks Ausschaltung der Funktion des Atemzentrums die Embolisierung der Gehirngefäße angewandt hat.

---

[1] Petroff, I. R.: Z. exper. Biol. u. Med. (russ.) **11**, Nr. 28, 88 (1929); Arch. Sci. biol. (russ.) **30**, 433 (1930); Z. exper. Med. **75**, 1 (1931); **76**, 841 (1931); **79**, 506 (1931); J. of Physiol. of USSR. **17**, 764 (1934). — [2] Wesselkin, P. N.: Z. exper. Med. **66**, 325 (1929); **75**, 615 (1931); Arch. Sci. biol. **33**, 189 (1933).

Die hier kurz zusammengefaßten Vorstellungen von der Regelung des Gefäßtonus durch Vermittlung des Atemzentrums bedürfen allerdings einer weiteren Begründung, da im Schrifttum auch widersprechende Hinweise vorkommen, die ich im nachstehenden besprechen werde.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Nachprüfung der früheren Befunde und die weitere Klärung der Rolle des Atemzentrums in der reflektorischen Regelung des Blutkreislaufs.

Die von mir gefundenen engen funktionellen Wechselbeziehungen des Atem- und Vasomotorenzentrums werden zum Teil auch im Schrifttum verzeichnet; so geht z. B. der depressorische Effekt beim Sinusreflex mit der Atemhemmung einher, dagegen der pressorische mit Dyspnoe. Dieser Umstand führt zur Annahme, daß die Funktion des Atemzentrums auch für die reflektorische Regelung des Blutkreislaufes von Bedeutung sein kann.

Versuchsmethodik.

Zwecks zeitweiliger Ausschaltung des Atemzentrums verwendete ich in einigen Versuchen an Hunden wiederholte Asphyxie. Wenn Asphyxieanfälle derart geregelt werden, daß keine scharfen Störungen des Blutkreislaufes eintreten, so gelingt es nach einigen solchen Anfällen, die Erregbarkeit des Atemzentrums zu vernichten. Wird das Tier danach auf künstliche Atmung übergeführt, so läßt sich der Blutkreislauf gesondert von der Atmung anhaltend beobachten. Diese Methode der Ausschaltung des Atemzentrums scheint mir geeigneter zu sein als die von mir in den früheren Arbeiten angewandte Methode der Gehirnanämie oder die von Wesselkin[2] benutzte Embolie der Gehirngefäße. Der Vorzug der Asphyxiemethode besteht darin, daß nach der auf diese Weise erzeugten Hemmung des Atemzentrums eine Wiederherstellung seiner Erregbarkeit bzw. der selbständigen Atmung ziemlich leicht zu erreichen ist. Somit handelt es sich hier eigentlich nur um eine vorübergehende Hemmung der Erregbarkeit des Atemzentrums. In einigen Versuchen mit Ausschaltung des Atemzentrums mittels Gehirnanämie gelang es mir ebenfalls, die Wiederherstellung der selbständigen Atmung zu erzeugen, jedoch ist dieser Effekt unsicher und schwer zu erreichen.

Auf Grund früherer Beobachtungen[3] verwendete ich zwecks Wiederherstellung der Funktion des Atemzentrums die Reizung mit Induktionsstrom eines sensiblen Nerven (des N. ischiadicus); nach meinen Befunden ist nämlich das Atemzentrum für reflektorische Reize mehr empfindlich als für direkte chemische (Kohlensäure bzw. saure Produkte).

Außer Asphyxie wurde von mir zwecks Ausschaltung der Funktion des Atemzentrums auch Gehirnanämie und Embolie angewandt. Am Anfang des Versuchs wurde bei jedem Versuchstier (Kaninchen, Hunde, Katzen) der depressorische Sinusreflex durch Reizung des Sinus caroticus mit Induktionsstrom oder durch Druckerhöhung in der Carotislichtung geprüft (Registrierung des arteriellen Blutdruckes und der Atmung). Im letzten Falle wurde der betreffende Abschnitt der A. carotis durch Unterbindung deren inneren und äußeren Stammes, sowie einiger Seitenäste ausgeschaltet, ohne dabei den Heringschen Sinusnerv zu schädigen. Dann wurde in die A. carotis comm. durch eine Glaskanüle physiologische Kochsalzlösung unter gesteigertem Druck eingeführt.

---

[3] Petroff, I. R.: Z. exper. Med. **75**, 1 (1931); Arch. Sci. biol. (russ.) **30**, 433 (1930); Zbl. f. Gewerbehygiene **8**, 158 (1931).

Nach der Prüfung des Sinusreflexes wurde die Funktion des Atemzentrums mit Hilfe einer der erwähnten Methoden ausgeschaltet. Zur Erzeugung der Gehirnembolie wurde in die A. Carotis Rußsuspension eingeführt. Nach dem Atemstillstand wurde das Tier auf künstliche Atmung übergeführt und der Sinusreflex von neuem geprüft. Sodann wurde in Versuchen mit Ausschaltung des Atemzentrums durch Asphyxie die Wiederherstellung der selbständigen Atmung und wiederum die Prüfung des Sinusreflexes vorgenommen.

Versuche mit Embolie der Gehirngefäße.

Die Ergebnisse dieser Versuche stehen einander sehr nahe, so daß ich nur einige Beispiele bringe (Tabelle 1 und Abb. 1).

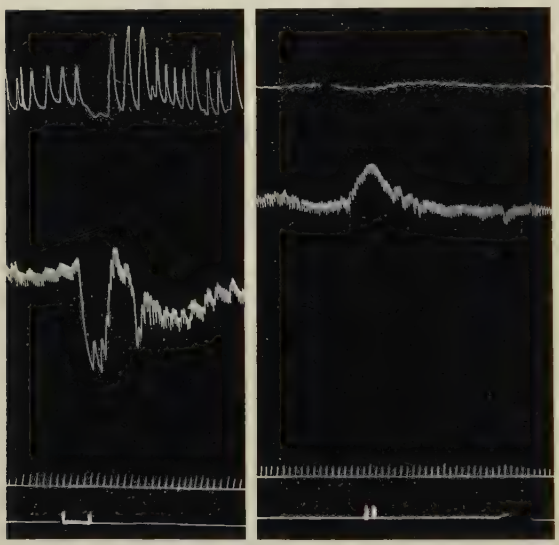
Tabelle 1. Veränderungen des Blutdrucks (in mm Hg) bei der Reizung des Sinus caroticus bei erhaltener Atmung und nach Atemlähmung (durch Embolie — Versuche Nr. 14, 4, 5, oder durch Asphyxie — Versuche Nr. 2, 13, 15, 17).

Versuchsnummer	Bei selbstständiger Atmung		Nach Atemlähmung		Anmerkungen
	vor der Reizung	während der Reizung	vor der Reizung	während der Reizung	
14 (Katze)	156	86	130	56	Nicht vollständige Atemlähmung
			88	84	„ „ „
			92	92	Vollständige Atemlähmung
			48	48	„ „
4 (Katze)	96	30	86	86	„ „
	152	104	106	106	„ „
5 (Kaninchen)			126	108	Nicht vollständige Atemlähmung
			128	128	Vollständige Atemlähmung
2 (Hund)	136	106	90	90	„ „
			64	64	„ „
13 (Katze)	104	62	102	72	Nicht vollständige Atemlähmung
15 (Hund)	108	52	76	76	Vollständige Atemlähmung
17 (Hund)	68	26	40	40	„ „
	50	28	52	52	„ „

Die Veränderungen der Atmung, sowie des Blutkreislaufs bei allmählicher Embolisierung der Gehirngefäße, die von Wesselkin[2] eingehend beschrieben sind, konnte ich auch in meinen Embolieversuchen feststellen; mit Hilfe der Emboliemethode gelingt es, das Atemzentrum isoliert zu lähmen unter Beibehaltung des Blutkreislaufs.

Nach dem durch vorsichtig ausgeführten Emboliesierung erzeugten Atemstillstand sinkt der Blutdruck bedeutend herab und stellt sich auf eine kleinere Höhe ein. Die durch Aufhören der künstlichen Atmung in diesem Stadium hervorgerufene Asphyxie geht nicht mehr mit der üblichen pressorischen Reaktion einher. Die eben angeführten Versuchsergebnisse bestätigen die früher von mir sowie von Wesselkin[2] geäußerte Anschauung, daß der Tonus des Vasomotorenzentrums bzw. der zentrale Tonus des Gefäßsystems von dem funktionellen Zustande des Atemzentrums ab-

hängig ist. Die sich bei Asphyxie anhäufende Kohlensäure bzw. die sauren Produkte rufen eine pressorische Wirkung nur bei erhaltener Funktion des Atemzentrums hervor, d. h. sie erregen das Vasomotorenzentrum nicht direkt, sondern nur durch Vermittelung des Atemzentrums. Trotzdem bleibt bei Atemlähmung die Fähigkeit des Vasomotorenzentrums auf andere Reize zu reagieren, meist erhalten. So ruft z. B. die weitere stärkere Emboliesierung der Gehirngefäße einen scharfen Anstieg des Blutdrucks hervor. Somit besitzt das Vasomotorenzentrum auch eine direkte, vom Atemzentrum unabhängige Erregbarkeit augenscheinlich mechanischer Natur.



a b

Abb. 1. Sinusreflex beim Hund (Reizung des Sinusgebietes mittels Druckerhöhung): a) bei normaler Atmung, b) nach Atemlähmung durch Rußembolie. Fehlen des Reflexes im letzten Falle.

Auf sämtlichen Abbildungen: obere Kurve = Atmung, untere Kurve = Blutdruck in der A. carotis.

Bei Reizung des Sinusnerven mit Induktionstrom (Abstand der Spulen 10 cm) wurde in Kontrollversuchen an Kaninchen, Hunden und Katzen die typische Hemmung der Herztätigkeit mit scharfer Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes, beobachtet (Abb. 1, 2 und Tabelle 1). Die Atmung entsprechend dem Zeitraum der Blutdrucksenkung war meist ebenfalls gehemmt; die Apnoe hielt nicht selten eine Zeitlang auch nach der Aussetzung der Reizung an. Bald nach der Einstellung der Reizung traten tiefe Atembewegungen ein, der arterielle Druck kehrte zum Ausgangsspiegel zurück. Ähnliche Erscheinungen werden auch bei Drucksteigerung im Abschnitt der Carotis entsprechend dem Sinusgebiet beobachtet (Abb. 1).

Die Reizung des Sin. caroticus im Stadium der scharfen Atemstörungen („gasps"), die durch Embolie der Gehirngefäße hervorgerufen werden, ergibt das für den depressorischen Sinusreflex übliche Bild (Senkung des arteriellen Druckes, Verlangsamung der Herztätigkeit).

Dagegen nach völliger Ausschaltung der Tätigkeit des Atemzentrums durch weitere Emboleneinführung zeigt die Reizung des Carotissinus mit

Induktionstrom bzw. mit gesteigertem intraarteriellem Druck in der Regel mehr keine für den Sinusreflex typische Wirkung: es treten keine Blutdrucksenkung, sowie keine Verlangsamung der Herztätigkeit mit Zunahme der einzelnen Herzkontraktionen ein (Abb. 1 und Tabelle 1).

Die angeführten Versuchsergebnisse mit dem Sinus caroticus erweitern beträchtlich die von uns vertretene Anschauung über die Rolle des Atemzentrums bei der Regelung des Blutkreislaufs. Sie zeigen nämlich, daß auch der depressorische Sinusreflex bzw. der hemmende Herzreflex von dem Erhaltensein der Funktion des Atemzentrums abhängig ist, das hier gleichsam einen intermediären Receptor darstellt; erst von diesem werden die Impulse auf das vasomotorische und herzhemmende Zentrum übergeleitet.

Immerhin sind die Versuche mit Embolie der Gehirngefäße nicht einwandfrei. Es ist nämlich nicht ganz sicher, daß bei Embolie zugleich mit dem Atemzentrum nicht auch das vasomotorische und herzhemmende Zentrum ergriffen werden. Infolgedessen war es notwendig, die Ergebnisse dieser Versuche mit anderen Methoden zur Ausschaltung der Atemzentrums nachzuprüfen.

In mehreren Versuchen wurde von mir die Hemmung des Atemzentrums an Kaninchen durch kurzdauernde Anfälle von Gehirnanämie hervorgerufen; dazu dienten wiederholte Abklemmungen der das Gehirn versorgenden Arterien (die beiden Carotiden und Vertebralarterien) bis zum Auftreten des Atemstillstandes, wonach das Tier auf künstliche Atmung übergeführt wurde. Die Untersuchung des Sinusreflexes (elektrische Reizung des Sin. caroticus und Drucksteigerung in der A. Carotis) nach völligem Verlust der Erregbarkeit des Atemzentrums bestätigte die obigen Ergebnisse: der depressorische Sinusreflex kam auch in diesem Falle zum Schwunde.

Unsere Versuchsergebnisse wären stichhaltiger, falls es sich als möglich erwiesen hätte, nach Verlust der Erregbarkeit des Atemzentrums und nach Ausfall des Sinusreflexes deren Wiederherstellung zu erlangen. Eben zu diesem Zwecke wurden von mir die nächstfolgenden Versuche angestellt.

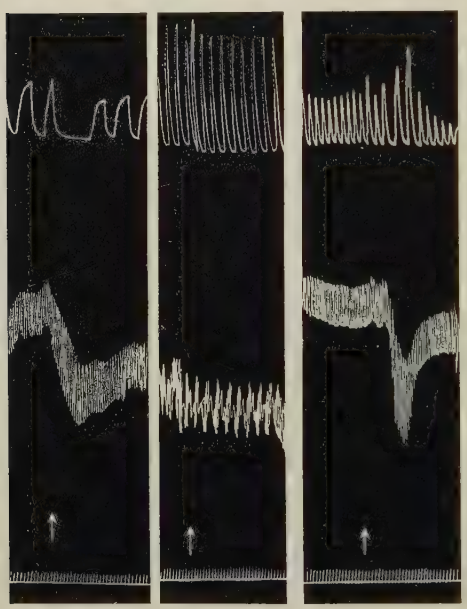
Versuche mit Asphyxie.

Wie bereits erwähnt, erzeugte ich in dieser Versuchsgruppe die Ausschaltung des Atemzentrums durch Asphyxie, die im Laufe einer kurzen Zeitspanne wiederholt angewandt wurde. Nach Aufhören der Atmung stellte sich der Blutdruck auf eine kleinere Höhe ein; das Tier wurde auf künstliche Atmung übergeführt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe standen einander sehr nahe, infolgedessen bringe ich nur einige Beispiele (siehe Abb. 2, 3, sowie Tabelle 2 und 1).

Die Reizung des Sin. caroticus mit elektrischem Strom, sowie durch Drucksteigerung in der anderen Carotis ruft im Stadium der Atemlähmung keine Veränderungen des Blutdrucks bzw. der Herzschläge hervor (siehe Abb. 2, 3 und Tabelle 1), die sonst in so typischer Form auftreten.

In einem Versuche wurde die künstliche Durchspülung (mit Ringerscher Flüssigkeit) der Gefäße der Darmschlinge mit erhaltengebliebenen Nervenverbindungen angewandt. Bei Kontrollreizung des Carotidensinus mit Induktionsstrom fand in diesem Versuch eine merkbare Mengenzunahme der aus der Vene abfließenden Flüssigkeit statt. Indessen blieb bei demselben Tier im Zustande der Atemlähmung (nach mehreren Asphyxieanfällen) die Menge, der aus der Vene abfließenden Flüssigkeit bei Reizung des Carotidensinus unverändert. Somit läßt sich der depressorische Sinusreflex, sowie der Herzreflex nach Lähmung des Atemzentrums, infolge wiederholter Asphyxieanfälle nicht mehr auslösen. Bemerkenswert ist es, daß unter diesen Bedingungen in Bestätigung meiner (1930)[1] und Wesselkin[2] früheren Beobachtungen auch der pressorische Reflex ausbleibt. So wird die Reizung des zentralen Stumpfes des durchgeschnittenen N. ischiadicus vom üblichen Anstieg des Blutdruckes nicht begleitet (s. Tabelle 2). Schließlich rief die Asphyxie in diesen Versuchen, ganz wie in den früheren,



a b c

Abb. 2. Sinusreflex bei der Katze (Reizung des Sinusgebietes mit Induktionsstrom); a) bei normaler Atmung, b) nach Hemmung des Atemzentrums durch wiederholte Asphyxie (künstliche Atmung), c) nach Wiederherstellung der selbstständigen Atmung. Fehlen des Reflexes bei b, Wiedererscheinung bei c.

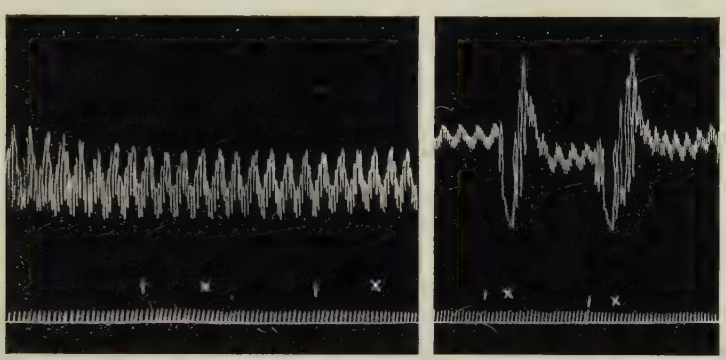
Tabelle 2. Veränderungen des arteriellen Blutdruckes (in mm Hg) bei Kaninchen nach Atemlähmung.

Nummer der Versuche	Vor	Während	Vor der Reizung	Nach der Reizung	Vor der Embolie	Nach der Embolie
	der Asphyxie		der N. ischiadicus		der Gehirnarterien	
2	80	80	80	80	80	156
13	86	62	84	84	74	98

nach Ausschaltung des Atemzentrums die übliche pressorische Reaktion nicht mehr hervor (Tabelle 2).

Immerhin bleibt auch unter diesen Bedingungen die direkte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums wenigstens für manche Reize erhalten. So führt die Abklemmung der das Gehirn versorgenden Arterien auch nach Atemlähmung zu einem starken Anstieg des Blutdruckes; eine noch stärkere pressorische Gefäßreaktion erzeugte die Rußembolie der Gehirnarterien (Tabelle 2).

Die angeführten Versuchsergebnisse bestätigen und erweitern die von mir in den früheren Arbeiten gemachten Beobachtungen über funktionelle



a b

Abb. 3. Blutdruckkurve bei der Katze nach Hemmung des Atemzentrums durch wiederholte Asphyxie (künstliche Atmung). Bei a) Ausbleiben des depressorischen Reflexes bei Sinusreizung; b) dieselbe Kurve nach Wiederherstellung der selbständigen Atmung; Wiedererscheinen des Sinusreflexes (Sinusreizung mit Induktionsstrom).

Wechselbeziehungen des Atem- und Vasomotorenzentrums. Das Atemzentrum darf als ein das Vasomotorensystem tonisierender zentraler Mechanismus angesehen werden. Sowohl direkte Reize chemischer Natur, als auch reflektorische, die den Endigungen der sensiblen Nerven, sowie den receptorischen Zonen des Gefäßsystems entspringen, beeinflussen das Vasomotorenzentrum bzw. das Gefäßsystem durch Vermittelung des Atemzentrums. Die reflektorische Hemmung der Herztätigkeit kann ebenfalls nur bei erhaltener Erregbarkeit des Atemzentrums erzeugt werden.

Eine wichtige Bestätigung der eben geäußerten Vorstellung über die Funktion des Vasomotorenzentrums brachten mir Beobachtungen am Blutkreislauf bei Wiederherstellung der Erregbarkeit des durch wiederholte Asphyxie gelähmten Atemzentrums bzw. der selbständigen Atmung. Mehrmals wiederholte kurzdauernde Reizungen des zentralen Stumpfes des N. ischiadicus, bisweilen in Gefolge mit Erstickung, erzeugen nämlich bei solchen Versuchstieren mit gelähmter Atmung die Neuentstehung selbständiger Atembewegungen, die anfangs regellos sind, jedoch bald regel-

mäßig werden. Mit dem Auftreten der ersten Atembewegungen (vom Typus „gasps") beginnt die Reizung des zentralen Stumpfes des N. ischiadicus, einen deutlichen Anstieg des Blutdruckes wieder hervorzurufen und es kommt auch zur Wiederherstellung des Sinusreflexes mit deutlicher Herzhemmung (Abb. 2 und 3). Manchmal erfolgen am Anfang bei Ischiadicusreizung nur einzelne selbständige Atembewegungen und der Blutdruck steigt gleichzeitig an, jedoch fällt er mit dem Aufhören der Atmung wiederum herab. Gleich nach dem Auftreten der regelrechten selbständigen Atmung stellt sich der Blutdruck auf eine größere Höhe ein. Die somit experimentell erzeugte Wiederherstellung der Erregbarkeit des Atemzentrums nach deren Verlust und in Zusammenhang damit auch des Gefäßtonus und der pressorischen und depressorischen Reflexe bietet, wie gesagt, eine wichtige Bestätigung der Vorstellung über die engen funktionellen Beziehungen zwischen dem Atem- und Vasomotorenzentrum dar. Außerdem zeigen die angeführten Versuchsergebnisse, daß auch das Zentrum der herzhemmenden Nervenfasern in funktioneller Abhängigkeit vom Atemzentrum steht.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Gegen die oben entwickelten Vorstellungen über die Rolle des Atemzentrums bei der Regelung des Blutkreislaufs könnte man einwenden, daß die von mir zwecks Ausschaltung des Atemzentrums angewandte Methodik zugleich auch eine Schädigung des Vasomotorenzentrums hervorruft, die sich im Verlust der „chemischen Erregbarkeit" äußert.

Doch kann man dieser Einwendung aus folgenden Gründen nicht beipflichten.

1. Die angeführten Versuchsergebnisse wurden von mir an einem großen experimentellen Material unter Anwendung verschiedener Methoden der Ausschaltung des Atemzentrums (Hirnanämie, Embolie der Hirnarterien, Asphyxie) erzielt. Dabei wurde in allen Versuchen nach der Ausschaltung des Atemzentrums der gleiche Effekt beobachtet: Herabsetzung des Gefäßtonus, Ausbleiben der pressorischen Reaktion bei Erstickung, sowie der pressorischen Reflexe, Ausfall der depressorischen Sinusreflexe.

2. In den Versuchen mit Gehirnanämie, sowie mit Erstickung, bestand keine Lähmung, sondern bloß eine vorübergehende Hemmung des Atemzentrums. Nach Wiederherstellung seiner Erregbarkeit stellten sich auch der Gefäßtonus, die pressorischen Wirkungen bei Asphyxie, sowie die depressorischen und pressorischen Reflexe wieder her. Somit bestand in diesen Versuchen wohl keine Schädigung des Vasomotorenzentrums.

3. Es ist kaum richtig, eine partielle Störung des Vasomotorenzentrums auch aus dem Grunde anzunehmen, daß dessen mechanische Empfindlichkeit dabei erhalten bleibt. Schließlich ist auch die Gesetzmäßigkeit der sich

bei der Wiederherstellung des selbständigen Atems entwickelnden Erscheinungen augenfällig.

Im Schrifttum sind gleichfalls vereinzelte Hinweise zu finden, die unsere Befunde bestätigen. So hat z. B. Bootby[4] festgestellt, daß Veränderungen des Minutenvolumens des Blutes, des Pulses und des O_2-Verbrauchs parallel verlaufen; daraus kommt er zur Annahme, das Vasamotorenzentrum stelle einen Teil des Atemzentrums dar. Jedoch wurden dieser Ansicht entgegen von Krogh und Linhard ernste Einwendungen erhoben, die in den erwähnten Veränderungen keinen strengen Parallelismus verzeichneten. In den Arbeiten von Frederik, Nolf und Plumier[5] u.a. finden sich Hinweise auf die Überleitung der Impulse vom Atem- auf das Vasomotorenzentrum. Bemerkenswert sind auch die Beobachtungen von Rijllant[6], daß elektrische Erscheinungen in den Gefäßen im Zusammenhang mit der Atmung gewisse Schwankungen zeigen, die nach Isolierung des Gefäßes vom Zentralnervensystem verschwinden.

In Versuchen mit Durchspülung von Gefäßen in Darmschlingen mit erhalten gebliebenen Nervenverbindungen konnte ich regelmäßige Schwankungen der Tropfenzahl der abfließenden Flüssigkeit beobachten, die mit Atembewegungen zusammenfielen: beim Einatmen floß nämlich aus der Vene eine größere Menge Flüssigkeit, als beim Ausatmen hervor. Diese Erscheinung ist durch Tonusänderungen der Gefäße im Zusammenhang mit der Atmung zu erklären, da die Saugwirkung des Brustkorbes auf die aus dem Kreislauf ausgeschalteten Darmgefäße keinen Einfluß haben konnte.

Die angeführten Beobachtungen bestätigen in vollem Umfang das Vorhandensein von funktionellen Beziehungen zwischen dem Atem- und Vasomotorenzentrum. Die Beibehaltung des normalen Gefäßtonus und seine Schwankungen sind mit der Funktion des Atemzentrums aufs engste verbunden. Das Atemzentrum spielt nicht nur bei der Atemregelung, sondern auch für das Aufrechterhalten des normalen Blutkreislaufs eine wichtige Rolle, indem es gewissermaßen einen Receptor des Vasomotorenzentrums darstellt. In der Tat entstehen nach der Ausschaltung dessen Funktion scharfe Blutkreislaufstörungen: der Gefäßtonus sinkt scharf herab, die Asphyxie und das Einatmen von CO_2 erzeugen keine pressorische Wirkung, die depressorischen und pressorischen Reflexe, sowie die reflektorische Herzhemmung fallen aus; mit der Wiederherstellung der Erregbarkeit des Atemzentrums verschwinden auch diese Kreislaufstörungen. Somit erfolgt augenscheinlich die „chemische Regelung" des Blutkreislaufs durch das Atemzentrum.

Auch der bekannte zentrale tonisierende Einfluß von CO_2 auf das Gefäßsystem vollzieht sich nach meinen Beobachtungen nicht direkt durch das Vasomotorenzentrum, sondern unter Beteiligung des Atemzentrums. Das Vasomotorenzentrum wird offenbar erst sekundär durch Irradiation der Impulse von dem erregten Atemzentrum eingeschaltet.

[4] Bootby: Amer. J. of Physiol. **37**, 383 (1915). — [5] Nolf u. L. Plumier: J. Physiol. et Pathol. gen. **6**, 213 (1904). — [6] Rijllant: C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 587 (1932).

Im Gegensatz zu dieser Vorstellung nimmt Heymans[7] an, daß die Blutkohlensäure das Atemzentrum nicht unmittelbar, sondern reflektorisch erregt, namentlich durch Vermittelung der receptorischen Zonen des Gefäßsystems (im speziellen des Sinusnerven von Hering). Jedoch wird

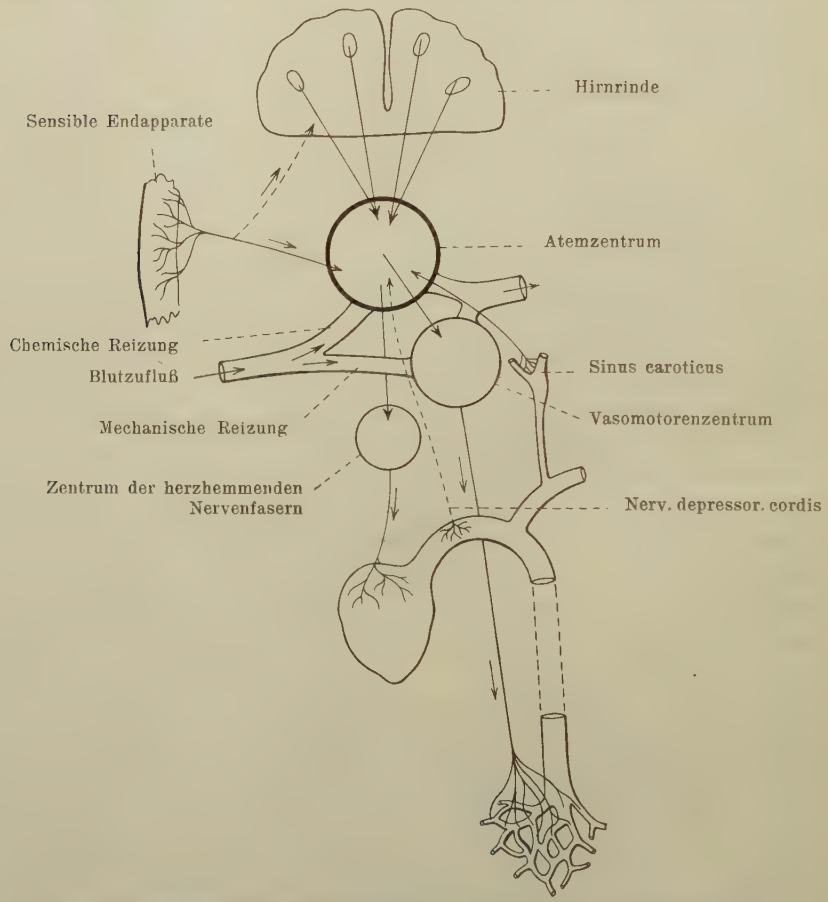


Abb. 4. Schema der Regelung des Blutkreislaufes in Abhängigkeit von der Funktion des Atemzentrums.

die direkte Erregung des Atemzentrums durch CO_2 durch die Mehrzahl der Forscher (Gollwitzer-Meier[8], Schmidt und Tompson[9] u. a.) anerkannt, da der gleiche Effekt auch nach Ausschaltung der Blutdruckzügler

[7] Heymans: C.r. Soc. Biol. Paris **99**, 1236 (1928); **100**, 765 (1929); **106** (1931); **107**, 1293 (1931); Arch. inter. de pharmac. **32**, 273 (1927); Verh. d. D. Ges. f. Kreislaufforschung **54** (1933); Pflügers Arch. **230** (1932). — [8] Gollwitzer-Meier, Kl.: Pflügers Arch. **234**, 342 (1934). — [9] Schmidt u. Tompson: Amer. J. of Physiol. **102**, 94, 119 (1932).

beobachtet wird (s. auch die Untersuchungen von Petroff und Gontscharoff[10]).

Die Beteiligung des Atemzentrums an der Regulation des Blutkreislaufs betrifft, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, nicht nur die zentrale chemische, sondern auch die reflektorische Regelung des Blutkreislaufs. Die Erregung wird von den entsprechenden Receptoren (receptorische Zonen des Gefäßsystems, sensible Nervenapparate) erst durch Vermittlung des Atemzentrums auf das Vasomotorenzentrum überleitet.

Schließlich geht auch die reflektorische Regelung der Herzrhythmik beim Sinusreflex unter Teilnahme des Atemzentrums vor sich. Die soeben besprochenen regulatorischen Wechselbeziehungen sind auf Abb. 4 schematisch verzeichnet.

Ich ging bei der Erörterung meiner Versuchsergebnisse von der Annahme aus, das Atem- und Vasomotorenzentrum seien morphologisch selbständige Gebilde. Jedoch ist nach Bootby[5] die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß das Vasomotorenzentrum nur einen Teil des Atemzentrums darstellt. In diesem Falle wäre unsere Vorstellung über die Bedeutung des Atemzentrums, als eines Receptors des Vasomotorenzentrums, um so wahrscheinlicher.

Jedoch sprechen einige meiner Beobachtungen eher für eine Selbständigkeit des Atem- und Vasomotorenzentrums. Das Vasomotorenzentrum besitzt nämlich, wie auch meine Beobachtungen zeigen, eine selbständige Erregbarkeit und reagiert unabhängig vom Atemzentrum (nach dessen Ausschaltung) auf die Veränderungen des Blutdrucks. Diese „mechanische“ Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums wird auch von einigen Forschern anerkannt (Starling[11], Tournade[12], Wesselkin[2]).

Schließlich beteiligt sich das Atemzentrum, wie wir gesehen haben, auch an der reflektorischen Regelung der Herzrhythmik, doch sind wir aus diesem Grunde kaum berechtigt auch das herzverlangsamende Zentrum als einen Teil des Atemzentrums zu betrachten.

Schlußfolgerungen.

1. Das Atemzentrum ist an der Regelung des Blutkreislaufs beteiligt, indem dessen chemische Erregung eine tonisierende Wirkung auf das Gefäßsystem durch Vermittelung des Vasomotorenzentrums ausübt.

2. Nach der Lähmung des Atemzentrums stellt sich der Gefäßtonus auf einem niedrigen Spiegel ein, infolge der Ausschaltung der zentralen tonisierenden Einflüsse, die sich vom Atemzentrum auf das Vasomotorenzentrum ausbreiten. CO_2-Einatmung und Asphyxie üben nach der

[10] Gontscharoff, P. P. u. I. R. Petroff: J. Phys. d. USSR. **17** (1934). — [11] Starling: Brit. med. J. **1925**, S. 3390. — [12] Tournade: C. r. Soc. Biol. Paris **106** (1931).

Lähmung des Atemzentrums die bekannte pressorische Wirkung nicht mehr aus.

3. Die pressorischen und depressorischen Reflexe werden ebenfalls durch das Atemzentrum bewerkstelligt. Nach Lähmung des Atemzentrums fallen diese Reflexe aus.

4. Die reflektorische Hemmung der Herztätigkeit bei dem Sinusreflex vollzieht sich ebenfalls durch das Atemzentrum.

5. Außer der zentralen („chemischen") und reflektorischen Erregbarkeit, die durch das Atemzentrum bewerkstelligt wird, verfügt das Vasomotorenzentrum auch über eine selbständige mechanische Erregbarkeit und reagiert unabhängig vom Atemzentrum auf die Schwankungen des Blutdrucks in den Gehirngefäßen.

6. Durch Hervorrufung wiederholter Asphyxieanfälle gelingt es, das Atemzentrum zu lähmen und nach Überführung des Tieres auf künstliche Atmung den Blutkreislauf isoliert von der Atmung zu untersuchen.

Berichtigung

zu der Arbeit P. Barreda: „Über die Glykogenbildung in der Leber". [Arch. f. exper. Path. **178**, 333 ff. (1935)]. S. 340, Zeile 13 von oben: Statt „100 mg" lies „1 mg Trockengewicht".

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Direktion: O. Gros.

Die Bestimmung einiger wirksamer Herzglykoside am Stufenphotometer.

Von

F. Hauschild.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. VI. 1935.)

Es mangelt nicht an Versuchen, die Digitaliswirkstoffe und verwandte Herzglykoside auf chemischem Wege genau zu bestimmen, um so unter Vermeidung der zeitraubenden und kostspieligeren biologischen Standardisierung eine exakte Auswertung mittels chemischer oder physikalischer Verfahren zur Verfügung zu haben.

So hat sich die Digitoxinbestimmungsmethode nach Keller und Fromme[1] durch Isolierung und gravimetrische Bestimmung als ungeeignet erwiesen[2]. Heyden[3] versuchte die Farbreaktion der Keller-Kilianschen Ringprobe für den kolorimetrischen Nachweis zu benutzen. Eine ähnliche Auswertung beschreiben Martindale[4] und Berry[5] mittels der Farbreaktion mit Fröhdes Reagens. Bedeutend bessere Resultate liefert die von Knudson und Dresbach[6] ausgearbeitete kolorimetrische Methode mittels der von Baljet[7] angegebenen Farbreaktion mit alkalischer Pikrinsäurelösung. Wasicky[8] nahm an, daß der Träger der Baljetschen Reaktion der unspezifische Zucker im Glykosidmolekül sei, während von Lendle und Schmelzer[9] letzthin nachgewiesen wurde, daß die Genine selbst die Träger der Reaktion sind und die Zucker erst in viel höheren Konzentrationen bei einer größeren zeitlichen Latenz die Farbreaktion geben, wie sie ja bei der kolorimetrischen Blutzuckerbestimmung nach Seiffert-Crecelius angewandt wird. Nach Lendle und Schmelzer ist diese Reaktion an die für die Herzwirkung spezifische ungesättigte Oxylactongruppe des Geninmoleküls gebunden. Lendle und Schmelzer benutzten, ebenso wie F. Pusch[10] bei ihrer Bestimmung der Reinglykoside, als Meßinstrument das Universalkolorimeter der Firma Leitz. Es erschien nun lohnend, die Messungen an dem von der Firma Zeiss in den Handel ge-

---

[1] Keller u. Fromme bei E. Schmidt: Pharm. Chem. **2**, 2, 2034 (1923). — [2] Wasicky, Lasch u. Wolter: Arch. d. Pharm. **264**, 92 (1926). — [3] Heyden: Arch. f. exper. Path. **164**, 295 (1932). — [4] Martindale: Pharm. J. **89**, 745 u. 748 (1912). — [5] Berry: Ebenda **103**, 69 (1919). — [6] Knudson u. Dresbach: J. of Pharm. **19**, 268; **20**, 205 (1922); Proc. soc. exp. Biol. **19**, 389 (1922). — [7] Baljet: Schweiz. Apoth.-Ztg. **56**, 71 u. 84 (1918). — [8] Wasicky: Biochem. Z. **113**, 1 (1927). — [9] Lendle u. Schmelzer: Arch. f. exper. Path. **177**, 222 (1935). — [10] Pusch, Lendle u. Pusch: Ebenda **177**, 564 u. **177**, 550 (1933).

brachten Pulfrich-Stufenphotometer durchzuführen, um so zu einer vereinfachten und noch genaueren Meßmethodik zu gelangen*.

Bezüglich der Beschreibung und Anwendung des Stufenphotometers verweise ich auf die ausführliche Literatur von Heilmeyer[11], Urbach[12] und auf die dem Instrument beigegebene Gebrauchsanweisung. Während man bei Messungen mittels des Leitzschen Universalkolorimeters genötigt ist, Eichkurven anzufertigen, wird durch Einführung des Extinktionsbegriffes und dessen Verwertung bei der stufenphotometrischen Messung dem Lambert-Beerschen Gesetz erst eine universelle praktische Bedeutung verliehen.

Es bestehen folgende Beziehungen: Die Absorption des Lichtes erfolgt im geometrischen Verhältnis zur Dicke der absorbierenden Schicht (Lamberts Gesetz). Die gleiche Gesetzmäßigkeit gilt für verschiedene Konzentrationen der Farbstoffe in Lösungen (Beersches Gesetz). Es ergibt sich:

$$\frac{J_{d\,c}}{J_0} = \left(\frac{J_1}{J_0}\right)^{d\,.\,c},$$

wobei J_0 die Intensität des einfallenden Lichtes, J_1 diejenige des austretenden Lichtes bei einer Schichtdicke von 1 cm, und d die Schichtdicke in cm, c die Konzentration der Farblösung bedeuten. Da J/J_0 stets einen Wert unter 1 darstellt, vereinfacht sich das Absorptionsgesetz ganz bedeutend, wenn man den Ausdruck als Potenz von 10 schreibt. Setzt man

$$\frac{J_{d\,c}}{J_0} = 10^{-E} \quad \text{und} \quad \frac{J_1}{J_0} = 10^{-\varepsilon},$$

so gilt dann $10^{-E} = 10^{-\varepsilon \cdot d\,c}$ oder $\varepsilon = E \cdot \frac{1}{c \cdot d}$. Es bedeutet aber nun

$$E = -\log \frac{J_{d\,c}}{J_0} \quad \text{und} \quad \varepsilon = -\log \frac{J_1}{J_0}.$$

E nennt man nun die Extinktion und sie heißt, bezogen auf die Einheit der Schichtdicke (ε), seit Bunsen der Extinktionskoeffizient. Dieser ist also der negative Logarithmus der Durchlässigkeit, bezogen auf die Schichtdicke 1 cm. Während die Intensitäten des durchfallenden Lichtes in einem geometrischen Verhältnis zur Konzentration und Schichtdicke stehen, ist die Extinktion eine einfache lineare Funktion dieser Größen, und E ist der Konzentration und Schichtdicke direkt proportional: $E_1 : E_2 = d_1 : d_2 = c_1 : c_2$. Daraus ergibt sich, daß der auf die Einheit der Schichtdicke bezogene Extinktionskoeffizient ein ganz feststehender Ausdruck für die Farbkonzentration einer Lösung ist. Es wird einfach die Extinktion einer bekannten Konzentration c_1 festgestellt, und die unbekannte Konzentration c_2 kann durch Ermittlung ihres Extinktionskoeffizienten durch folgende Gleichung berechnet werden: $c_2 = \frac{c_1}{\varepsilon_1} \cdot \varepsilon_2$. Setzt man $\frac{c_1}{\varepsilon_1}$, welches ja bei den verschiedenen Konzentrationen konstant ist und ermittelt wird $= F$, so ergibt sich: $c_2 = F \cdot \varepsilon_2$. Der Faktor F ist nun eine für jede Farblösung typische Konstante und, wenn einmal ermittelt, kann so schnellstens die Konzentration einer Lösung berechnet werden.

---

* Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft wird hierdurch gedankt für das dem Institut zur Verfügung gestellte Stufenphotometer.

[11] Heilmeyer, L.: Med. Spektrophotometrie. Jena, G. Fischer, 1933. — [12] Urbach, C.: Stufenphotometrische Adsorptionsbestimmungen in der medizinischen Chemie, Monographie 1. Wien u. Leipzig, Haim, 1932.

Methodik.

Bei den Untersuchungen wurde nach den von Knudson und Dresbach[6] angegebenen Vorschriften verfahren: 10 ccm der zu bestimmenden bekannten Glykosidlösung wurden jeweils mit 10 ccm einer frisch bereiteten alkalischen Pikrinsäurelösung (9,5 ccm 1%iger Pikrinsäure + 0,5 ccm 10%iger NaOH) versetzt und nach 30 Minuten im Maximum der Farbtiefe am Stufenphotometer abgelesen. Da nun die Pikrinsäure-

Tabelle 1. Digitoxin „Roche".

Gelöste mg%	I. D %	II. D %	III. D %	IV. D %	V. D %	Mittelwert D %
4,0	11,2	10,7	11,2	11,0	10,9	11,0
2,9	16,4	16,6	16,7	16,6	16,5	16,55
2,0	23,5	22,9	23,0	23,2	23,4	23,2
1,0	34,0	33,2	34,6	33,3	34,1	33,8
0,5	40,0	40,4	39,0	40,0	41,5	40,2
0,25	44,5	43,5	43,3	45,1	45,0	44,3
Leerwert	48,5	49,6	48,9	49,0	49,0	49,0

Tabelle 2. Digitoxin „Roche".

D %	$E_{20,0}$	$E_{10,0}$	$E_{red.}$	$F\left(=\frac{c_1}{\varepsilon_1}\right)$	Bekannte mg%	Gefundene mg% aus F
11,0	0,959	0,479	0,324	1234	4,0	3,97
16,55	0,783	0,391	0,236	1230	2,9	2,86
23,2	0,635	0,317	0,162	1232	2,0	1,96
33,8	0,471	0,235	0,080	1250	1,0	0,97
40,2	0,396	0,198	0,043	1170	0,5	0,52
44,3	0,354	0,177	0,022	1140	0,25	0,25
49,0	0,310	0,155	0,000			

D% = Durchlässigkeit in %
$E_{20,0}$ = Extinktion bei Schichtdicke = 20,0 mm
$E_{red.}$ = Extinktion bei Schichtdicke = 10,0 mm abzüglich des Leerwertes (= 0,155)
E = $-\log D$

Mittlerer Fehler = 1,1%
Mittlerer Faktor F = 12,09
Leerwert = 0,155

Tabelle 3. k-Strophanthin (Merck).

D %	$E_{20,0}$	$E_{10,0}$	$E_{red.}$	$F\left(=\frac{c_1}{\varepsilon_1}\right)$	Bekannte mg%	Gefundene mg%
12,9	0,889	0,445	0,290	1319	4	4,08
25,2	0,599	0,299	0,144	1388	2	2,01
35,3	0,452	0,226	0,071	1410	1	1,00
41,5	0,382	0,191	0,036	1388	0,5	0,56
44,0	0,357	0,178	0,023	1430	0,33	0,325
45,4	0,344	0,172	0,017	1470	0,25	0,24

Mittlerer Fehler . . . . . = 0,8%
Mittlerer Faktor F . . . . . = 14,09
Leerwert . . . . . = 0,155

lösung eine Eigenfärbung aufweist, mußte die Methode der Differenzspektrophotometrie verwendet werden, da Vergleiche gegen Wasser zu ungenaue Resultate liefern. Die besten Resultate wurden erhalten, indem in den Strahlengang des Photometers auf der einen Seite die zu untersuchende Lösung und auf der anderen Seite eine 0,25%ige Pikrinsäurelösung gebracht wurde. Von der erhaltenen Extinktion E ist dann noch ein bei gleicher Schichtdicke konstanter Betrag, der sogenannte Leerwert abzuziehen, welcher die Extinktion der alkalischen Pikrinsäure gegen die 0,25%ige Lösung darstellt (s. Tabellen und Abbildungen).

Tabelle 4. g-Strophanthin (Merck).

D %	$E_{20,0}$	$E_{10,0}$	$E_{\text{red.}}$	$F\left(=\frac{c_1}{\varepsilon_1}\right)$	Bekannte mg%	Gefundene mg%
10,5	0,977	0,488	0,333	1200	4	4,1
22,8	0,642	0,321	0,166	1204	2	2,05
33,3	0,478	0,239	0,084	1190	1	1,03
40,6	0,392	0,196	0,041	1220	0,5	0,50
43,5	0,362	0,181	0,026	1268	0,33	0,32
44,9	0,348	0,174	0,019	1315	0,25	0,24

Mittlerer Fehler . . . . . = 1,8%
Mittlerer Faktor F . . . . . = 12,33
Leerwert . . . . . = 0,155

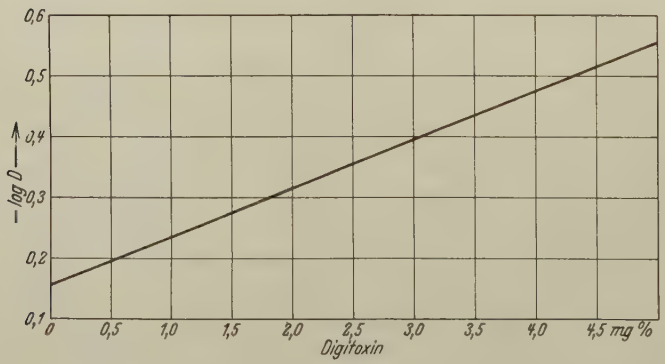


Abb. 1.

Es wurden bekannte Lösungen von Digitoxin (Roche), k-Strophanthin (Merck), g-Strophanthin (Merck) geprüft und Eichkurve sowie der mittlere Faktor F ermittelt. Als bestgeeignet erwies sich das Filter S 50 und eine Schichtdicke von 20 mm, wobei die erhaltenen Werte in das Gebiet der geringsten Ablesungsfehler fallen. Tabelle 1 zeigt die Bestimmung des Mittelwertes für die Durchlässigkeit D% aus fünf gesondert hergestellten bekannten Digitoxinlösungen verschiedener Konzentrationen. Jeder Wert stellt das Mittel aus fünf Ablesungen dar. In Tabelle 2 wurde sodann aus

dem Mittelwert von D^{0}_{0} die Extinktion, welche auf einer dem Instrument beigegebenen Tabelle oder auch gleich auf der Trommelskala abgelesen werden kann, eingetragen und E reduziert berechnet, welches nach Messung und Eichkurve durch Abzug des Wertes 0,155 von E_{10} erhalten wird. Die Tabellen 3—4 zeigen die entsprechenden Werte für k- und g-Strophanthin. Wie ersichtlich beträgt der mittlere Fehler aller Bestimmungen 0,8—1,8%, die größten Einzelfehler wurden erhalten bei den höchsten Verdünnungen (bis zu 3%). Unter den angegebenen Bedingungen wurde der Faktor F

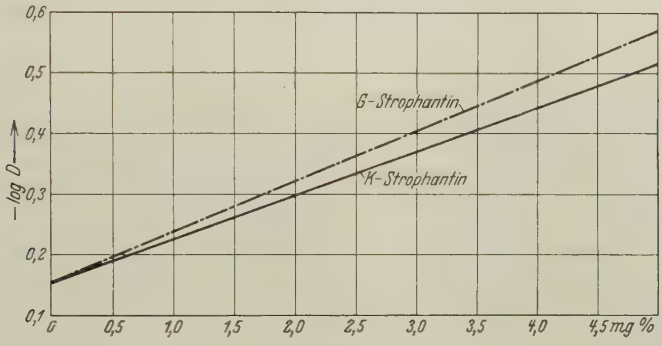


Abb. 2.

($= c_1/\varepsilon_1$) für Digitoxin mit 12,09, für k-Strophanthin 14,09 und g-Strophanthin 12,33 als Mittelwert gefunden. Aus diesem Faktor ist jederzeit die Konzentration einer unbekannten reinen Glykosidlösung zu ermitteln nach der Formel $c_2 = F \cdot \varepsilon_2$. Für Konzentrationen unter 1 : 20000 und über 1 : 200000 empfiehlt es sich, kleinere bzw. größere Schichtdicken zu verwenden. Als Nebenbefund konnten die Ergebnisse von Lendle und Schmelzer[9] bestätigt werden, welche nachwiesen, daß die Baljetsche Reaktion an die Geningruppe gebunden ist.

Zusammenfassung.

Die von Baljet angegebene Farbreaktion wurde für Digitoxin, g- und k-Strophanthin am Stufenphotometer in Konzentrationen von 1 : 25000 —1 : 400000 quantitativ ausgewertet und die typischen Konstanten ermittelt, sowie die betreffenden Eichkurven angelegt. Der mittlere Fehler der Messung betrug 1,3%. Aus den Glykosidlösungen läßt sich nach dieser Methode sehr genau der Gehalt in mg% berechnen durch Multiplikation des Extinktionskoeffizienten mit den oben angegebenen Faktoren der betreffenden Glykoside.

Das Verfahren erscheint sehr aussichtsvoll, und weitere Bestimmungen von Glykosiden, Glykosidgemischen und anderen werden noch durchgeführt.

Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für med. Forschung. Abteilung Pathologie, in Heidelberg. (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. L. v. Krehl.)

Die Jodzahl als universelle biologische Konstante (gravimetrische Schnellmikrobestimmung der Jodzahl durch Bromdampfanlagerung).

Von

Dr. Hermann Wollschitt.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. VII. 1935.)

Die Bestimmung von Doppelbindungen geschieht nach den längst bekannten Methoden der Anlagerung der Halogene, deren Anlagerungsfreudigkeit im Sinne der Reihe des periodischen Systems zunimmt. Für Konstitutionsbeweise und zur Lösung analytischer Fragen an der reinen Substanz bedient man sich von Fall zu Fall modifizierter Methoden, insbesondere seit man das Sonderverhalten konjugierter Doppelbindungen kennt. Anders in der technischen Fettchemie und leider auch in der noch verhältnismäßig jungen Disziplin der biologischen Fettanalyse. Die technische Fettbestimmung bedient sich der Jodzahl zur recht groben Unterscheidung von trocknenden, nicht trocknenden und halb trocknenden Fetten und Ölen, die ihrerseits sehr differente Gebilde sein können. Sehr enge Fehlergrenzen sind nicht nötig. Die Biologie hat nun leider ihre Fettbestimmungsmethoden zum großen Teil der technischen Fettbestimmung entlehnt und läßt somit jenen Grad äußerster Genauigkeit vermissen, der zur Klärung der üblichen Fragen der biologischen Fettanalyse unbedingt zu fordern ist. So sagt uns die Bestimmung der universellsten biologischen Fettkonstante, der Jodzahl gar nichts, wenn wir nicht die Gewähr dafür übernehmen können, alle im Molekül vorhandenen bzw. neu geschaffenen Doppelbindungen zu erfassen. Keine der gebräuchlichen Methoden (das betrifft auch die Mikromethoden!) genügt dieser Forderung. Nun gibt es eine Methode der Halogenanlagerung, die auch die Konjugationen erfaßt, die Einwirkung von Bromdampf auf dünne Schichten von Ölen oder Fetten. Becker teilte sie im Jahre 1923[1] mit, als zur Bestimmung von Leinöl geeignet, Thoms[2] hat sie weiter als Mikromethode ausgebaut, jüngst hat Rossmann[3] darüber berichtet. Ich habe im Zusammenhang mit anderen Fragen versucht, die Erkenntnisse dieser Autoren zu einer biologisch allgemein anwendbaren Mikromethode zusammen zu fassen. Gewisse Überschneidungen, mit der letzten Rossmannschen Veröffentlichung[4], ließen sich nicht vermeiden. Ich teile die Methode trotzdem mit, weil sie in kürzester Zeit mit einfachsten Mitteln Ergebnisse größter Genauigkeit ergibt.

[1] Z. f. angew. Chem. **36**, 539 (1923). — [2] Analyst **53**, 69 (1928). — [3] Ber. **65**, 1847 (1932). — [4] Z. f. angew. Chem. **48**, 223 (1935).

Methodik.

Die Substanz, 0,1—5 mg oder auch mehr, werden auf 1% genau abgewogen, entweder in einem Glasnäpfchen 7 × 7 × 4 mm (hergestellt aus abgesprengten Insulinampullen, Abb. 1) oder noch besser auf einem Schleicher & Schüll-Filter Nr. 595, das briefhüllenartig zusammengefaltet ist (Abb. 2). Die so beschickten Behälter werden 15 Minuten bis 3 Stunden in einem Exsikkator verwahrt, dessen Boden mit Brom bedeckt ist. Die Bromierung ist in 15 Minuten praktisch beendet, Bromierung bis zu 3 Stunden schadet nichts. Nach dieser Zeit werden die Filter brüchig. Meist verflüssigt sich die Substanz und wird dann im Falle der Filtertasche in den Poren des Papiers kapillar verteilt (wohl die idealste Form eines Ölfilms). Natürlich bleibt es unbenommen, die Substanz von vornherein gelöst auf das Papier zu bringen, das Lösungsmittel zu vertreiben und zurückzuwägen. Nach der Bro-

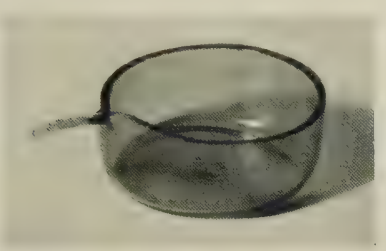


Abb. 1. (5fache Vergrößerung.)

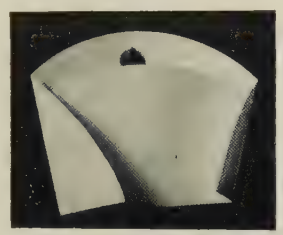


Abb. 2. (Originalgröße.)

mierungszeit nimmt man die Gefäße heraus, trocknet 30 Minuten bei 100°, um überschüssiges Brom zu vertreiben und wägt. Wiederholung bis zur Gewichtskonstanz. Die Trockentemperatur von 100° gewährleistet die Zerstörung eventuell vorhandener Molekülverbindungen Bromid—Br_2.

Zusammenfassend kann die Mikrobromdampfmethode als zuverlässig mit in weiten Bereichen einfachsten Mitteln durchführbar empfohlen werden.

Berechnungsformel als Bromzahl: E. = Einwage.
Z. = Zunahme durch Br_2.
F. = Doppelbindung.
M. = Molar Gewichte.

$$\frac{Z. \cdot M.}{E.} = \text{Zunahme von 1 Mol.}$$

$$\text{Bromzahl} = BZ. = \text{Zunahme für 100 g Substanz} = \frac{Z. \cdot 100}{E.},$$

als Jodzahl:

$$\frac{Z. \cdot 100 \cdot 126{,}92}{E. \cdot 79{,}92} = \frac{Z. \cdot F.}{E.} = \frac{Z. \cdot 158{,}82}{E.} = JZ.$$

als Doppelbindungszahl: $= \frac{Z. \cdot M.}{160 \cdot E.}$.

Der Kürze wegen teile ich meine Versuche in Tabellenform mit, jeder Tabelle ist eine kleine Besprechung angegliedert.

Tabelle 1. Leerversuche.

Substanz	Gewicht in mg	Bromierungszeit in Min.	Zunahme in mg	Bemerkungen
Filter Schleicher & Schüll Nr. 595	55	60	± 0	Filter verfärben sich etwas nach gelb
	54	120	± 0	
	65	180	+ 0,5	
	63,5	240	+ 0,5	
Stearinsäure	10,368	120	+ 0,046	Einwagen mit der Mikrowaage!
	11,066	180	+ 0,050	
Palmitinsäure	32,373	120	+ 0,275	
	34,358	180	+ 0,270	

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß Filtrierpapier sehr gut zur mühelosen Erzeugung des Ölfilms zu gebrauchen ist, wer es glaubt ablehnen zu müssen, bedient sich der gläsernen Mikronäpfchen. Es ist ferner ersichtlich, daß gesättigte Substanzen wie Stearin- und Palmitinsäure weder angegriffen werden noch nennenswerte Brommengen (Beispiel 0,5—1%) hartnäckig zurückhalten und so bei den Mikrobestimmungen zu falschen Ergebnissen führen könnten.

Tabelle 2 zeigt unsere Ergebnisse mit reinen Substanzen; man sieht sofort, daß die Bromierungsmethode in jedem Falle die erwarteten Werte mit befriedigender Genauigkeit liefert, insbesondere daß auch die Konjugationen erfaßt werden. Die Verhältnisse bei den hochungesättigten Carotinoiden[5] liegen etwas komplizierter. Man findet, was theoretisch übrigens durchaus verständlich ist, je ein bis zwei Doppelbindungen weniger. Die $C = 0$ Doppelbindung wird natürlich nicht erfaßt. Das Verhalten des Crocetins und Methylbixins und Zeaxanthins, deren Bromierung je zwei $C = C$ Doppelbindungen weniger erkennen läßt als den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, deutet in den beiden erstgenannten Fällen auf eine Bromanlagerung im Sinne der Thieleschen Theorie, die aber in zwei Hälften des Moleküls stattfindet, oder sonst eine unvorhergesehene Reaktion hin. Beim Zeaxanthin werden die Doppelbindungen in den Ringen nicht erfaßt. Im übrigen steht der Befund im Einklang mit Angaben der Literatur bezüglich des Verhaltens der beiden Körper gegenüber Halogen. In dieser Substanzgruppe fällt bei Bestimmung der Jodzahl nur eines auf: die große Konstanz verschiedener Bestimmungen der Doppelbindungen.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse einer Reihe von mir geprüfter pflanzlicher Fette und Öle. Es fällt hier die Tatsache auf, daß viele durch Bromanlagerung gewonnene Werte einige Prozent höher liegen als die Literaturwerte bzw. bei größerem Spielraum sich deren oberer Grenze

[5] Ich verdanke die reinen Präparate aus der Carotinoidreihe der Freundlichkeit von Herrn Dr. Hans Brockmann aus der chemischen Abteilung unseres Instituts. Das Gleiche gilt für das Alkannin.

Tabelle 2.

Substanz	Bruttof.	Mol.-Gew.	Einwage in mg	Zunahme in mg	F. gefunden	Jodzahl gefunden	Theoretische F.	Theoretische Jodzahl	Bemerkungen
Crotonsäure	$C_4H_6O_2$	86	23,2	29,1	0,67	199	1	295	Alle Einwagen mit Torsionswaage!
			26,7	33,0	0,66	196			
Fumarsäure	$C_4H_4O_4$	116	22,5	± 0	0	0	1	219	
			22,9	± 0	0	0			
Maleinsäuredimethylester	$C_6H_8O_4$	144	15,2	± 0	0	0	1	177	
			22,9	± 0	0	0			
Citrakonsäuredimethylester	$C_7H_{10}O_4$	158	17,8	± 0	0	0	1	161	
			21,8	± 0	0	0			
Dihydromuconsäuredimethylester	$C_{10}H_{16}O_4$	200	21,1	17,0	1,01	127	1	127	
			27,9	22,0	0,99	125			
Ölsäure	$C_{18}H_{34}O_2$	282	15,5	8,9	1,05	91,18	1	89,93	
			15,5	8,9	1,05	91,18			
			10,8	6,2	1,01	91,16			
Sorbinsäure	$C_6H_8O_2$	112	0,913	2,651	2,03	462	2 is.	453	E. mit Mikrowaage
Linolsäure	$C_{18}H_{32}O_2$	280	18,3	20,8	1,99	180,5	2 „	181	
			20,0	22,8	2,00	181,0			
Citrylidenessigsäure*	$C_{12}H_{18}O_2$	194	22,1	51,8	2,82	370	3 (2 k + 1)	393	„ „ „
Linolensäure	$C_{18}H_{30}O_2$	278	11,056	1,850	3,04	278	3 is.	274	„ „ „
Crocetin	$C_{20}H_{24}O_4$	328	3,0	7,2	4,9	—	7 „	--	?
			2,8	6,7	4,9	—			?
Methyl-Bixin	$C_{25}H_{32}O_4$	408	5,5	14,8	6,9	—	9 konj.	—	?
			6,5	17,3	6,8	—			?
Methylazafrin	$C_{28}H_{40}O_4$	440	5,4	13,5	6,9	—	7 „	—	
			6,2	15,5	6,9	—			
Luteïn	$C_{40}H_{56}O_2$	568	3,0	7,9	9,3	—	9 „	—	
			3,0	9,4	9,3	—			
Zeaxanthin	$C_{40}H_{56}O_2$	568	13,2	33,9	9,1	—	11 (9 + 2)	—	2 im Ring nicht erfaßt
			13,6	34,9	9,1	—			
Semicarotinon	$C_{40}H_{56}O_2$	568	4,3	13,0	10,5	—	10 k.	—	
			3,2	9,4	10,4	—			
Carotinon	$C_{40}H_{56}O_4$	600	13,6	34,0	9,39	—	9 „	—	
			10,0	25,0	9,39	—			
Alkannin	$C_{16}H_{15}O_5$	298	12,5	14,7	2,19	—	!	—	Ringspaltung!
			14,8	17,4	2,19	—			
			16,9	19,7	2,17	—			
			16,4	19,3	2,18	—			

* Für die Überlassung dieser Substanz habe ich Dr. Grundmann von der Chem. Abteilung unseres Instituts zu danken.

Tabelle 3.

Substanz	Bromdampfmethode: Einwage in mg	Bromdampfmethode: Zunahme in mg	Bromdampfmethode: Jodzahl gef.	Jodzahl der Literatur *	Bemerkungen	
Erdnußöl	37,0	20,8	89,3	100—107		86,0
	25,3	14,6	91,6			87,0
Lebertran	20,5	20,5	158,8	150—160		141,0
	21,2	21,2	158,8			139,0
Leinöl	19,7	21,7	174,9	170—200		166,5
	19,4	21,4	175,2			166,9
Maisöl I	35,3	25,8	116,1	111—131		88,0
	26,0	18,7	114,1			91,1
Maisöl II	21,0	16,2	122,5	111—131		108,0
	18,4	13,9	119,9		Vergleichs-	110,0
Mandelöl	23,2	14,8	101,3	92—102	bestimmungen	92,6
	28,0	18,0	102,1		nach Rosenmund und Kuhnhenn	92,2
Olivenöl	24,0	13,2	87,3	81—85		81,2
	21,4	11,7	86,6			82,2
Ricinusöl	20,0	14,1	112,0	84—86		83,0
	32,0	22,0	109,0			83,1
Sesamöl	21,1	13,6	102,4	102—112		90,8
	22,4	14,4	102,1			89,2
Mallein Muk.	17,0	8,6	80,3	47—70		49,0!
	17,2	8,8	81,3			46,0!
	12,4	6,2	79,4			48,0!

* Nach verschiedenen Methoden!

nähern, was wahrscheinlich macht, daß sämtliche Doppelbindungen restlos erfaßt sind. Die Vergleichsbestimmungen sind nach der Modifikation der Rosenmund und Kuhnhennschen Methode von Morio Yasudo[6] ausgeführt und von mir im Ergebnis mitgeteilt.

Tabelle 4 zeigt meine Ergebnisse mit tierischen Fetten, die die eingangs erwähnte Notwendigkeit der Anwendung der Bromfilmmethode darlegen, wenn man sich klar macht, daß aus der JZ. die Anteile ungesättigter Bestandteile der Tierfette errechnet werden, die ihrerseits zu Bilanzrechnungen herangezogen werden müssen.

Die Fette stammen von verschieden vorbehandelten Tieren, daher die Unterschiede von Fetten gleicher Bezeichnung aber unterschiedlicher Nummer.

Es ist aus den vorgelegten Zahlen klar ersichtlich, daß die Bromölfilmmethode, wie sie Thoms auf Grund der Beckerschen Befunde ausgearbeitet und Rossmann jüngst weiter vervollkommnet hat, für die biologische Fettanalyse die Methode der Wahl sein wird und muß. Die Rossmannsche Verfeinerung (Apparatur) dürfte sich bei Serienunter-

[6] J. of biol. Chem. **94**, 401—409.

Tabelle 4. Tierische Fette.

Substanz	Bromdampfmethode: Einwage in mg	Zunahme in mg	Jodzahl gef.	Bemerkungen	
Hodenfett Ratte 128	19,9	6,8	54,5	Vergleichsbestimmungen nach Rosenmund und Kuhnheim	52,6
	27,4	9,6	55,6		52,1
	19,9	6,9	55,0		
Hodenfett Ratte 139	41,1	9,1	35,2		30,5
	41,1	9,4	36,3		31,5
Unterhautfett Ratte 133	36,6	8,4	36,4		28,1
	31,1	7,5	38,2		27,3
Unterhautfett Ratte 128	30,0	11,3	59,8		51,2
	25,9	9,7	59,7		53,1
Leberfett Ratte 139	17,5	8,1	73,5		59,0
	17,6	8,1	73,5		61,3

suchungen weniger einbürgern, weil man sich dabei des Vorteils mit der Waage allein auszukommen begibt. Natürlich ist sie unerläßlich bei flüchtigen Substanzen. Die von mir beschriebene Methode erreicht mindestens die Genauigkeit der üblichen Verfahren, übertrifft sie jedoch bezüglich Einfachheit und Zeit der Ausführung.

Herrn Geheimrat von Krehl danke ich für sein reges Interesse an der Arbeit, der deutschen Forschungsgemeinschaft und der Firma Knoll A. G., Ludwigshafen, für ihre Unterstützung durch Apparate.

(Aus der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik,
Vorstand Prof. Dr. O. Pötzl in Wien.)

Hirnblutuntersuchungen beim Menschen im wachen und im narkotischen Zustande.

Von

D. Laszlo, H. Urban und E. Weissenberg.

(Eingegangen am 30. VII. 1935.)

Zur Ausführung der Arteriographie des Gehirns nach Moniz ist es bekanntlich notwendig, die A. carot. int. an der Teilungsstelle der A. carot. commun. freizulegen, bei welcher Gelegenheit natürlich auch die V. jugul. interna zur Darstellung gelangt. Während nun die Darstellung dieser Gefäße ohne weiteres in Lokalanästhesie möglich ist, wird das Hantieren an der Teilungsstelle der A. carot. commun. bei der Anlegung eines Gefäßzügels um die A. carot. interna von vielen Patienten als schmerzhaft empfunden.

Es war daher bei einer Anzahl von Fällen, die einer Arteriographie (A. G.) des Gehirns unterworfen wurden, notwendig, nach Freilegung der genannten Gefäße in Lokalanästhesie die Operation in einer kurzen Äthernarkose weiterzuführen, um den Kranken unnötige Schmerzen zu ersparen.

Unter diesen Umständen war die Möglichkeit gegeben, bei demselben Individuum Blutproben direkt der A. carot. int. bzw. der V. jugul. int. im wachen und im narkotischen Zustand des Patienten zu entnehmen. Bei dem engbegrenzten Anwendungsbereich der A. G. des Gehirns zu diagnostischen Zwecken wären aber die Fälle, an denen man gleichzeitig die erwähnten Hirnblutuntersuchungen hätte anstellen können, spärlich gewesen.

Nun hatte uns aber die Erfahrung gelehrt, daß manche Fälle mit genuiner Epilepsie (Epi), wenn sie einer A. G. mit Thorotrast unterzogen worden waren, ihre Anfälle verloren. Naturgemäß war dieser therapeutische Effekt an einer Anzahl von Fallsüchtigen nachgeprüft worden, ohne daß aber in Hinblick auf die Kürze der Zeit — 6 Monate beträgt ja erst das längste Zeitintervall — heute schon etwas Bestimmtes darüber auszusagen wäre.

An dieser Stelle sei es daher nur gestattet, über Untersuchungen am zu- und abführenden Hirnblut, das vor und während der Narkose entnommen worden war, zu berichten. — Den notwendigen Vergleich mit dem Körperblut lieferten Blutproben, die durch Venenpunktion in der Ellbeuge gewonnen worden waren, und zwar gleichzeitig mit der Punktion der A. carot. int. bzw. der V. jugul. int.

In den letzten Jahren sind besonders von amerikanischer Seite zahlreiche Untersuchungen des Hirnblutes am Menschen durchgeführt worden. So haben Myerson, Halloran und Hirsch[1] eine Methode ausgearbeitet, mit deren Hilfe sie Punktionen der V. jugul. int. am Menschen, ohne das Gefäß vorher freigelegt zu haben, ausführen konnten. Mit Hilfe dieser Methode haben dann an zahlreichen Patienten W. G. Lennox und Mitarbeiter die Sauerstoffausnutzung des durch das Gehirn strömenden Blutes bei Normalen, Epileptikern, Hypertonikern (S. Weiss und Ellis[2], sowie W. Raab[3]) untersucht. Auf diese Ergebnisse kommen wir, soweit sie für unsere Untersuchung von Belang sind, noch zurück. Die Sauerstoffausnutzung des Blutes im Gehirn wurde auch bei Säuglingen geprüft, bei denen Punktionen des Sinus longitudinalis von Ph. Bamberger und Never[4] ausgeführt wurden.

Aus äußeren Gründen waren die Untersuchungen fast nur an weiblichen Kranken ausgeführt worden, meist jugendlichen Personen zwischen 26 und 40 Jahren, die größtenteils an genuiner Epilepsie litten. Der diagnostische und der therapeutische Teil des Eingriffs war von dem einen von uns (U.)[5] bereits veröffentlicht worden. Selbstverständlich erfolgten diese Eingriffe immer erst nach Entnahme der Blutproben.

Unsere Untersuchungen befaßten sich also mit der Frage, ob und wieweit unter dem Einfluß einer Äthernarkose Änderungen in der Blutgaszusammensetzung im Bereiche der Hirnvenen auftreten. Der Einfluß der Narkose auf den Gasstoffwechsel des Gehirns ist seit Jahrzehnten immer wieder Gegenstand von Untersuchungen gewesen, ohne daß die bisher vorliegenden Veröffentlichungen über wichtige Fragen Klarheit gebracht hätten. Dies liegt wohl an den besonderen experimentellen Schwierigkeiten, die eine Untersuchung des Gasstoffwechsels unter physiologischen Bedingungen und ohne größeren operativen Eingriff sehr behindern.

Methodik und Kritik des Verfahrens.

Es wurde also am Menschen in Lokalanästhesie (Novocain 1% ohne Adrenalinzusatz) das Gefäßgebiet der V. jugul. int. und der Carot. int. freigelegt und nach Beendigung der Präparation mit der eigentlichen Blutentnahme eine Zeitlang gewartet, damit ein eventueller Einfluß der Präparation auf die Blutproben ausgeschaltet werden konnte. Bei der Präparation wurde darauf geachtet, möglichst keine Gefäße zu ligieren. Die Patienten befanden sich beim Eingriff in horizontaler Lage. Von einer Fixation des Kopfes wurde, um Stauungen zu vermeiden, Abstand ge-

[1] Myerson, A., R. D. Halloran u. Hirsch: Arch. of Neur. and Psychiat. **1927**, S. 807; Myerson, A. u. R. D. Halloran: Amer. J. of Psychiatrie **10**, 389 (1930). — [2] Weiss, S. u. Ellis: Amer. Heart J. **5**, 448 (1930). — [3] Raab, W.: Z. klin. Med. **115**, 577 (1931). — [4] Bamberger, Ph. u. H. E. Never: Pflügers Arch. **234**, 675 (1934). — [5] Urban, H.: Wien. klin. Wschr. **1935**, S. 28.

nommen, somit also die Blutproben aus ungestauten Gefäßen gewonnen. Dabei wurde die Blutentnahme aus der V. jugul. int. oberhalb der Einmündungsstelle der V. facialis communis vorgenommen. Die V. jugul. int. führt in dieser Höhe fast ausschließlich Hirnblut, wenn auch eine geringgradige Vermischung mit dem Blute des Gebietes der V. jugul. externa möglich ist. Die Blutanalysen erfolgten in der üblichen Weise, d. h. mit Hilfe des van Slyke-Apparates zur Bestimmung von O_2 und CO_2 und der Sauerstoffkapazität. Für die chemischen Analysen kamen die üblichen Mikromethoden in Anwendung.

Als Narkoticum diente eine reine Äthertropfnarkose ohne Beimengung und ohne Vorbereitung, die bis zur Erreichung einer mittleren Narkosetiefe, also ohne vollkommene Entspannung, fortgesetzt wurde.

Eine quantitative Erfassung des O_2-Verbrauchs des Gehirnes ist mit Hilfe dieser Methode nicht möglich, da die Blutmenge, die pro Minute durch das Gehirn fließt, nicht bestimmt wurde. Aus diesem Grunde können wir nur qualitative Änderungen, soweit sie in der arteriovenösen Differenz (a.-v. Diff.) zu erfassen sind, analysieren.

Bei der von uns angewandten Methode handelt es sich um Stichprobenuntersuchungen, die, sollten nicht Zufallsbefunde erhoben werden, eine gewisse Konstanz der a.-v. Diff. zur Voraussetzung haben. Nun ist aus unseren Untersuchungen und auf Grund der vorliegenden Literatur anzunehmen (s. Lennox und Gibbs[6], Lennox und Leonhardt[7]), daß eine solche Konstanz unter Berücksichtigung der Faktoren, die auch für die Kalorimetrie oder die Herz-Minuten-Volumenbestimmung von Bedeutung sind, tatsächlich gegeben ist (mehrstündliche Körperruhe, Nüchternheit usw.). Wir möchten bemerken, daß mit der eigentlichen Untersuchung erst einige Zeit nach Beendigung der Präparation begonnen wurde, eine Schmerzreaktion nicht bestand und daß wir ferner aus einem größeren Material nur jene Fälle verwendet haben, die sich absolut ruhig verhielten.

Zur Beurteilung, ob und wieweit eventuell unter der Narkose aufgetretene Veränderungen nur das Hirnblut betreffen, haben wir eine Analyse im Blute der V. cubit. herangezogen. Wir sind uns allerdings im klaren, daß wir damit nur ein weiteres Gebiet erfaßt haben, und müssen die Möglichkeit offen lassen, daß ein anderes, von uns nicht untersuchtes venöses Gebiet möglicherweise auf die Narkose anders reagiert als das von uns untersuchte.

Untersuchungsergebnisse.

Wir verfügen über 9 verwertbare Fälle, bei denen wir das Blut vor und nach der Äthernarkose untersucht haben. In dieser Mitteilung wollen wir nur die Ergebnisse der Blutgasanalyse besprechen.

---

[6] Lennox, W. G. u. E. L. Gibbs: J. of clin. Invest. **11**, 1155 (1932). — [7] Lennox, W. G. u. E. Leonhardt: Arch. of Neur. **26**, 725 (1931).

Betrachten wir zuerst die a.-v. O_2-Diff. im Gebiete des Gehirns, so finden wir, daß dieselbe vor der Narkose bei verschiedenen Individuen ziemlich beträchtlich schwankt, bei demselben Menschen allerdings konstant ist. Der Mittelwert der Sauerstoffausnutzung beträgt 3,73 Vol.-% O_2. Aus dieser Zahl geht hervor, daß die Sauerstoffausnutzung des Hirnblutes geringer ist, als die des gemischtvenösen Blutes, wie sie durch Analyse des Blutes im rechten Vorhof erfaßt wird. Der Mittelwert von 3,7 entspricht etwa der Ausnutzung, wie sie in der Niere gefunden wurde, die bekanntermaßen eine hohe Sauerstoffzehrung, aber eine noch viel stärkere Durchblutung besitzt (Glaser-Laszlo-Schürmeyer[8]). Wir stellen also fest, daß das Blut das Gehirn nur wenig ausgenutzt verläßt.

Betrachten wir nun die Sauerstoffausnutzungen in der Narkose, so finden wir in 6 von 8 Fällen eine deutliche, außerhalb der Fehlerquellen liegende Verminderung der Ausnutzung. In einem Falle liegt der Ausschlag noch innerhalb der Fehlerquelle und nur in einem Falle ist eine geringgradige Vermehrung der a.-v. Diff. gefunden worden (ebenfalls noch innerhalb der Fehlerquelle). Während der Mittelwert der a.-v. Diff. vor der Narkose 3,73 betrug, beträgt er während der Narkose 2,23 Vol.-% O_2.

Wir stellen demnach fest, daß unter dem Einfluß einer mitteltiefen Narkose die a.-v. O_2-Diff. des Hirnblutes deutlich absinkt.

Wollen wir nun das Verhalten der a.-v. CO_2-Diff. besprechen, so sehen wir auch hier bei verschiedenen Personen starke Schwankungen, die ganz besonders dann auffällig werden, wenn man die Schwankungen des respiratorischen Quotienten betrachtet (r. Q.). Es ist sehr wohl bekannt, daß der r. Q., soweit er aus gasanalytischen Untersuchungen berechnet wird (Verhältniszahl aus der a.-v. CO_2-Diff. zur a.-v. O_2-Diff.), kein Maß für die Art der im Gewebe verbrannten Substanz darstellt, sondern weitgehend von den Pufferverhältnissen, der Säuerung usw. bestimmt wird. Wir finden, daß der r. Q. im Mittel vor der Narkose 1,26 betrug und während der Narkose auf 1,73 anstieg. Wenn man diese 2 Zahlen analysiert, kann man daraus folgern, daß vor, besonders aber unter dem Einfluß der Narkose im Hirngewebe fixe Säuren gebildet werden, die zu einer vermehrten CO_2-Austreibung führen. Der Anstieg des r. Q. ist tierexperimentell schon von anderer Seite beobachtet worden. Dieses Verhalten war regelmäßig vorgefunden und mit der unter dem Einfluß der Narkose eingetretenen Stoffwechseländerung des Hirngewebes in Zusammenhang gebracht worden (s. Versuchsbesprechung).

Die a.-v. CO_2-Diff. ist von ihrem Mittelwert von 4,58 Vol.-% vor der Narkose auf 3,88 Vol.-% während der Narkose abgesunken. Diese Senkung ist jedoch geringer, als die gleichzeitige Verminderung der Sauer-

[8] Glaser, H., D. Laszlo u. A. Schürmeyer: Arch. f. exper. Path. **167**, 292 (1932); Klin. Woch. **1933**, S. 138.

stoffdifferenz (von 3,73 auf 2,23), wodurch die Steigerung des r. Q. von 1,26 vor der Narkose auf den schon erwähnten Betrag von 1,73 während der Narkose erklärlich ist.

Versuchsbesprechung.

Wir haben in vorliegender Arbeit die Sauerstoffausnutzung bzw. die Kohlensäurevermehrung des durch das Gehirn strömenden Blutes vor und während einer Äthernarkose untersucht. Wir fanden vor der Narkose im Mittel eine Sauerstoffausnutzung von 3,73 Vol.-%, eine Kohlensäurebildung von 4,78 Vol.-% und demnach einen respiratorischen Quotienten 1,26. Betrachten wir zunächst diese Zahlen und vergleichen sie mit den Angaben der Literatur, so müssen wir sagen, daß sie niedriger liegen als die von Lennox und Leonhardt[9] aus 120 Analysen gewonnenen Mittelwerte. Diese Autoren fanden nämlich im Mittel eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz von 6,2 Vol.-% und eine Kohlensäuredifferenz von 5,82 Vol.-%, ihr respiratorischer Quotient beträgt 0,95. Allerdings geben auch diese Autoren in ihren zahlreichen Einzelanalysen sehr beträchtliche Streuungen von diesem Mittelwert an. Der von uns gefundene respiratorische Quotient von 1,26 liegt durchaus in derselben Größenordnung, wie der von Lennox und seinen Mitarbeitern bzw. Himwich[10] gefundene Mittelwert.

Unter dem Einfluß der Äthernarkose fanden wir folgende Veränderungen:

1. eine deutliche Senkung der a.-v. O_2-Diff.,
2. eine geringgradigere Senkung der a.-v. CO_2-Diff.,
3. einen Anstieg des r. Q.

Versuchen wir nun diese Vorgänge zu analysieren, so wollen wir uns zunächst mit der Frage befassen, ob etwa, durch die Narkose verursachte, rein hämodynamische Veränderungen diese Verschiebungen erklären könnten. Sollte der Stoffwechsel des Gehirns trotz der Verminderung der a.-v. Diff. in Narkose gleichgeblieben sein, so wäre dies nur dann möglich, wenn die Durchblutungsmenge des Gehirns pro Minute um den Betrag, der der Verminderung der a.-v. O_2-Diff. entspricht, zugenommen hätte, d. h. das Gehirn während der Narkose stärker durchblutet worden wäre.

Solche Veränderungen der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz durch rein hämodynamische Verschiebungen sind von S. Weiss und W. G. Lennox[11] unter dem Einfluß von Histamin gefunden worden: Sie fanden z. B. eine Sauerstoffdifferenz vor Histamin im Mittel von 6,2 Vol.-%, nach Histamin 5,2 Vol.-%, während der respiratorische Quotient praktisch

---

[9] Lennox, W. G. u. E. Leonhardt: Arch. f. Neur. **26**, 719 (1931). — [10] Himwich, H. E. u. L. H. Nahum: Amer. J. of Physiol. **101**, 446, (1932). — [11] Weiss, S. u. W. G. Lennox: Arch. of Neur. **26**, 737, (1931).

unverändert blieb (1,17 vor, 1,08 nach). Sie führen diese Verminderung der Sauerstoffausnutzung auf eine durch die Histamininjektion hervorgerufene Erweiterung der Hirngefäße zurück. Genau dasselbe, wie nach Histamin, tritt nach den Untersuchungen von Lennox und Leonhardt[12] nach geistiger Arbeit auf, deren Effekt auf die Sauerstoffausnutzung ebenfalls durch eine Gefäßerweiterung erklärt werden soll.

Wieweit nun unter dem Einfluß der Äthernarkose eine stärkere Durchblutung des Gehirns beim Menschen erfolgt ist, können wir nicht beurteilen. Würde aber das Gehirn tatsächlich stärker durchblutet werden, so wäre mit einer besseren Fortschaffung der Stoffwechsel-Endprodukte und demzufolge mit einem Absinken oder zumindest Gleichbleiben des respiratorischen Quotienten zu rechnen. Der Anstieg des respiratorischen Quotienten während der Narkose spricht jedoch dafür, daß nicht hämodynamische Verschiebungen, sondern durch die Narkose hervorgerufene, stoffwechsel-chemische Veränderungen des Hirngewebes aufgetreten sind. Es ist der Schluß sehr wahrscheinlich, daß unter dem Einfluß der Äthernarkose, ähnlich wie das in vitro am isolierten Gewebe bekannt ist, eine Hemmung des oxydativen Stoffwechsels des Gehirns mit vermehrtem Auftreten saurer Spaltprodukte während der Narkose erfolgt ist.

Im Tierversuch ist der Einfluß der Narkose auf den Gasstoffwechsel des Gehirns wiederholt untersucht worden. Wir verweisen hier auf die zusammenfassende Darstellung der Versuchsergebnisse im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie (Band IX, S. 529, Abhandlung Winterstein). Wenn auch die meisten dieser Arbeiten einer methodischen Kritik nicht ganz standhalten, so geht jedoch aus allen diesen tierexperimentellen Untersuchungen in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen hervor, daß eine Verminderung der Sauerstoffausnutzung und ein Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Narkotica auftritt (Alexander und Révész[13], Alexander und Cserna[14], Gayda[15], Jamakita[16]). Gayda fand z. B. folgende Mittelwerte: a.-v. O_2-Diff. in Narkose 2,36, wach 7,07 Vol.-%, die entsprechenden Kohlensäurezahlen 4,44 Narkose und 7,17 wach; der respiratorische Quotient stieg von 1,01 während der Narkose auf 1,87 an. Wir sehen demnach in der Größenordnung durchaus ähnliche Veränderungen. Daß der Oxydationsstoffwechsel durch Narkotica weitgehend gehemmt wird, geht aus den Untersuchungen von Winterstein[17], Loebel[18], Usui[19] usw. hervor. Weiter sei noch erwähnt, daß das Hirngewebe in hohem Maße imstande ist, fixe Säuren, z. B. Milch-

[12] Lennox, W. G. u. E. Leonhardt: cit. unter 7. — [13] Alexander u. Révész: Biochem. Z. **44**, 95 (1912). — [14] Alexander u. Cserna: Ebenda **53** (1913). — [15] Gayda, T.: Arch. di Fisiol. **12**, 214 (1914). — [16] Jamakita, M.: Tohoku J. exper. Med. **3**, 414 (1922). — [17] Winterstein, H.: Biochem. Z. **61**, 81 (1914). — [18] Loebel, R. O.: Ebenda **161**, 219 (1925). — [19] Usui, R.: Pflügers Arch. **147**, 100 (1912).

säure, zu produzieren: Mc Ginty[20], Cobet[21] fanden bei Anoxämie oder Hemmung des oxydativen Stoffwechsels durch Cyanid sehr deutliche Anstiege der Milchsäure.

Aus unseren und allen diesen hier referierten Untersuchungsergebnissen kann demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, daß das Narkoticum, in unserem Falle Äther, den oxydativen Stoffwechsel des menschlichen Gehirns in starkem Ausmaße herabzusetzen vermag und hierbei saure Stoffwechselprodukte auftreten.

Der umgekehrte Schluß, daß nämlich Gehirnarbeit mit einem beträchtlichen Sauerstoffverbrauch verbunden ist, sei nur angedeutet.

Zum Schluß möchten wir noch kurz das Verhalten des Cubitalblutes während der Narkose streifen: Wir finden die prinzipiell gleichen Veränderungen unter der Narkose, wie im Gehirnblut. Auch der Anstieg des respiratorischen Quotienten ist sehr deutlich nachweisbar.

Zusammenfassung.

Bei der gasanalytischen Untersuchung des Blutes der A. carot. commun. und der V. jugul. int. und der V. cubit. am Menschen, bei denen zum Zwecke der Arteriographie des Gehirns am Menschen die Freilegung dieser Gefäße erfolgen mußte, waren im wachen und im narkotischen Zustande folgende Befunde erhoben worden:

1. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (a.-v. O_2-Diff.) des Hirnblutes ist bei verschiedenen Menschen ziemlich beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Im Mittel beträgt sie 3,7 Vol.-%. Die Ausnutzung des Blutes während der Passage durch das Gehirn ist demnach gering.

2. Unter dem Einfluß einer Äthernarkose tritt eine sehr deutliche Senkung der a.-v. O_2-Diff. auf (im Mittel auf 2,23 Vol.-%).

3. Die arteriovenöse CO_2-Differenz (a.-v. CO_2-Diff.) beträgt vor der Narkose im Mittel 4,6, während der Narkose 3,9 Vol.-%. Auch hier zeigt sich also eine Senkung, die quantitativ weniger stark ausfällt als die unter 2. beschriebene Senkung der a.-v. O_2-Diff. während der Narkose.

4. Hieraus folgt, daß der respiratorische Quotient von 1,3 vor der Narkose auf 1,7 während der Narkose ansteigt.

5. Die Veränderungen der Blutzusammensetzungen während der Narkose in der Peripherie, gemessen an der V. cubit., verlaufen richtungsgemäß gleich den im Hirnblut gefundenen Veränderungen.

6. Diese Befunde werden als eine durch das Narkoticum (Äther) bedingte Hemmung des oxydativen Stoffwechsels des Gehirns mit Anhäufung saurer Spaltprodukte gedeutet.

---

[20] Mc Ginty, D. A.: Amer. J. of Phys. **85**, 395 (1928) und **88**, 313 (1929). — [21] Cobet, R.: Arch. f. exper. Path. **145**, 140 (1929). — Zusammenfassende Darstellung im Handbuch der normalen und path. Physiologie von Bethe-Bergmann, Bd. 9, S. 529, Abhandlung Winterstein.

Aus der Frauenklinik der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf (Direktor: Prof. H. R. Schmidt von Elmendorff).

Über die Blutzuckerwirkungen von Hypophysenvorderlappenfraktionen.

Von

Karl Julius Anselmino und **Friedrich Hoffmann.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. VI. 1935.)

In den Arbeiten über die Beziehung des Hypophysenvorderlappens (HVL.) zum Kohlenhydratstoffwechsel nehmen die Untersuchungen über die Wirkung von HVL.-Extrakten auf den Blutzucker einen größeren Raum ein. Die Ergebnisse dieser Arbeiten haben bisher noch kein einheitliches Bild über die Wirkung von Vorderlappenextrakten auf den Blutzucker erbracht; es finden sich vielmehr eine Reihe von widersprechenden Angaben über die Blutzuckerwirkung verschiedener Vorderlappenextrakte. Versucht man für diese Widersprüche eine Erklärung zu finden, so muß zunächst berücksichtigt werden, daß der HVL. — wie wir heute wissen — zahlreiche stoffwechselwirksame Hormone enthält, von denen verschiedene Blutzuckerwirkung besitzen. Die bisher vorliegenden Arbeiten wurden mit Extrakten aus Vorderlappen verschiedenster Herkunft und verschiedenster Verarbeitung ausgeführt, teils aber wurden Handelspräparate verwandt, deren Herstellung im einzelnen unbekannt ist. Diese Faktoren haben zweifellos dazu beigetragen, daß bisher noch kein klares Bild über die Blutzuckerwirkung von Vorderlappenextrakten besteht.

Wir haben daher versucht, die Blutzuckerwirkung verschiedener stoffwechselwirksamer Substanzen des Vorderlappens im einzelnen zu analysieren, indem wir Rohextrakte aus HVL. in verschiedene Fraktionen trennten und ihre Blutzuckerwirkung unter gleichzeitiger histologischer Kontrolle ihrer anatomischen Wirkung auf innersekretorische Organe untersuchten. Wir möchten im folgenden zeigen, wie sich die Blutzuckerwirkung von Gesamtextrakten aus Vorderlappen sowohl aus blutzuckersteigernden, als auch aus blutzuckersenkenden Fraktionen zusammensetzt, denen wir eine neue, bisher nicht beschriebene, blutzuckersteigernde Komponente hinzufügen.

A. Blutzuckersteigernde Wirkung von Gesamtextrakten aus Hypophysenvorderlappen.

Die ersten Beobachtungen über eine blutzuckersteigernde und glykosurieerzeugende Wirkung von Vorderlappenextrakten wurden 1908 von Borchardt[1] erhoben und später von Johns, O'Mulveny, Potes und

[1] Borchardt: Z. f. klin. Med. **66**, 332 (1908).

Laughton (1927)[2] bestätigt und erweitert. Houssay und Pontik[3] stellten 1929 fest, daß pankreatektomierte Kröten, die nach der Hypophysektomie wieder normoglykämisch geworden waren, nach Implantation von HVL. erneut diabetische Symptome zeigten. Im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen konnten dann Houssay, Biasotti und Rietti (1932)[4] auch bei normalen, nicht pankreatektomierten Hunden durch langdauernde Vorderlappenzufuhr einen diabetesähnlichen Zustand hervorrufen, der durch Hyperglykämie, Glykosurie, Ketonurie, erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Insulin u. a. gekennzeichnet war. Houssay führte diese Wirkungen der Vorderlappenextrakte auf ein „diabetogenes Prinzip des HVL." zurück. Ebenso haben dann H. M. Evans, Meyer, Simpson und Reichert (1932)[5], Baumann und Marine (1932)[6] und später Barnes und Regan (1933)[7], Shipner und E. J. Soskins (1934)[8], Evans (1933)[9] die blutzuckersteigernde und glykosurieerzeugende Wirkung von Vorderlappenextrakten nachgewiesen.

Die bei mehrtägiger Vorderlappenzufuhr auftretende Blutzuckersteigerung ist nach den übereinstimmenden Angaben der genannten Autoren durch einen ganz charakteristischen Verlauf gekennzeichnet, wenn auch die von den einzelnen Untersuchern gefundenen Wirkungen in ihrem Ausmaß gewissen Schwankungen unterliegen. So wird die Vorderlappenwirkung auf den Blutzucker erstmalig am zweiten Behandlungstage nachweisbar und ist durch ihren protrahierten Verlauf und ihren ausgesprochen kumulierenden Charakter gekennzeichnet. Der vom zweiten Behandlungstage an auftretende Blutzuckeranstieg ist dadurch gekennzeichnet, daß 1. der Nüchternblutzucker der Tiere höher liegt, und daß 2. im Anschluß an eine HVL.-Injektion ein weiterer Blutzuckeranstieg erfolgt, der 4 bis 6 Stunden nach der Injektion seinen Höhepunkt erreicht. Am ersten Behandlungstage ändert sich am Blutzucker nichts, bei fortgeführter Behandlung steigt der Nüchternblutzucker jedoch stetig an und erreicht zwischen dem vierten und zehnten Tage seinen Höhepunkt mit einer maximalen Zunahme auf 175—500 mg%. Wird die Behandlung über diesen Zeitpunkt fortgesetzt, so fällt der Blutzucker vom 10. bis 14. Tage trotz anhaltender Injektion wieder zur Norm und zu subnormalen Werten ab (Shipner und Soskins, E. I. Evans, Baumann und Marine), und es findet sich nach Beendigung der Behandlung ein Refraktärstadium, in dem der Blutzucker bei erneuter Behandlung nicht mehr ansteigt (Johns).

Versuche. Vier weibliche Hunde wurden 14 Tage lang täglich mit wässerigen Vorderlappenextrakten entsprechend 250 mg Acetontrockenpulver pro kg Gewicht,

---

[2] Johns, O'Mulveny, Potes u. Laughton: Amer. J. Phys. **81**, 100 (1927). — [3] Houssay u. Pontik: C. r. Soc. biol. **101**, 940 (1929). — [4] Houssay, Biasotti, Rietti: Ebenda **111**, 479 (1932). — [5] Evans, H. M., Meyer, Simpson u. Reichert: Proc. Soc. exp. Biol. **29**, 857 (1932). — [6] Baumann u. Marine: Ebenda **29**, 1220 (1932). — [7] Barnes u. Regan: Endocrinology **17**, 522 (1933). — [8] Shipner u. Soskins: Amer. J. Phys. **91**, 97 (1934). — [9] Evans, E. J.: Proc. Soc. exp. Biol. **30**, 1370 (1933).

(= etwa 1,5 g Frischdrüse), behandelt. Frische, acetongetrocknete Rindervorderlappen wurden $^1/_2$ Stunde lang mit sterilem Aqua dest. extrahiert, und der Extrakt bei einem Tier intraperitoneal, bei den drei anderen Tieren intramuskulär bzw. subcutan injiziert. Die Extrakte wurden täglich frisch hergestellt. Die Versuchshunde erhielten eine reichliche Nahrung, bestehend aus 250 g Fleisch, Brot, Butter und Milch. Insgesamt verabreichten wir 35 Cal pro kg Gewicht.

Wir fanden, daß der Blutzucker am ersten Behandlungstage nicht oder nur unwesentlich über den Ausgangswert ansteigt (Abb. 1 und 2). Am folgenden und am dritten Tage ist der Nüchternblutzucker bereits um etwa 20 mg% gegenüber dem Ausgangswert erhöht; verfolgt man den Blutzucker an diesen Tagen nach der Injektion des HVL.-Extraktes, so findet man einen allmählichen Anstieg, der nach 6 Stunden seinen Höhepunkt mit einer Zunahme von 50 mg% erreicht hat. Am fünften Tage hat die Zunahme des Nüchternblutzuckers ihren Höhepunkt mit einer Steigerung von 40 mg% erreicht, während die nach der Injektion auftretende Blutzuckersteigerung geringer als am dritten Tage ist. An den folgenden Behandlungstagen fällt der Nüchternblutzucker trotz fortgeführter In-

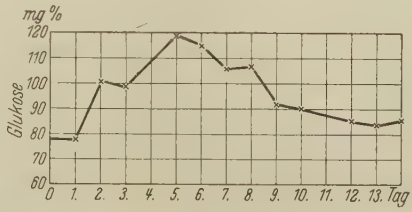


Abb. 1. Nüchternblutzuckerkurve eines Hundes bei täglicher Injektion eines Gesamtextraktes aus 4 g HVL. über 14 Tage.

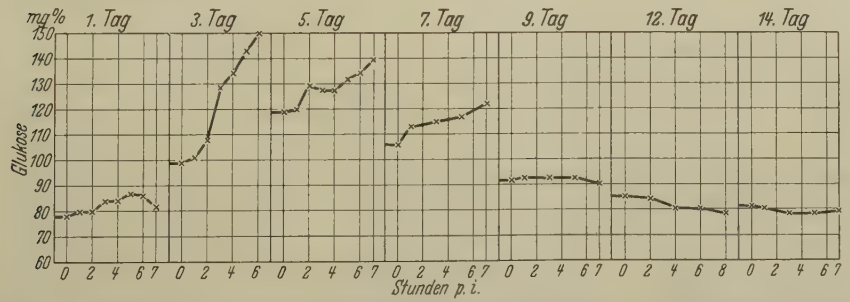


Abb. 2. Änderung der Blutzuckerwirkung von HVL.-Gesamtextrakten bei chronischer Zufuhr. Einem Hund wurde 14 Tage lang täglich ein Extrakt aus 4 g HVL. injiziert und der Blutzucker über 7 Std. nach der Injektion verfolgt.

jektionen langsam wieder ab, und auch nach der Injektion steigt der Blutzucker nicht mehr oder nur unwesentlich an. Am 12. bis 14. Tage hat der Nüchternblutzucker wieder seinen Ausgangspunkt erreicht, und der Verlauf der Blutzuckerkurve zeigt jetzt nach der Injektion sogar eine Tendenz zur Abnahme. Eine Zuckerausscheidung oder eine vermehrte Ketonkörperausscheidung im Harn wurde bei unseren Versuchstieren nicht beobachtet.

Unsere Versuche bestätigen somit den insbesondere von Houssay und seiner Schule als charakteristisch für die Wirkung von Vorderlappen-

gesamtextrakten beschriebenen protrahierten Blutzuckeranstieg, den wir als den „Houssay-Effekt" bezeichnen wollen, und der dadurch gekennzeichnet ist, daß die Wirkung erst am zweiten Behandlungstage beginnt und dann in ihrem weiteren Verlauf durch das allmähliche Ansteigen des Nüchternblutzuckers sowie durch einen, der Injektion über 4–6 Stunden folgenden, weiteren Anstieg des Blutzuckers charakterisiert ist. Allerdings ist die von uns beobachtete Blutzuckersteigerung bei annähernd gleicher Dosierung und Ernährung der Tiere geringer als in den Houssayschen Versuchen. Weiterhin finden wir in Analogie zu den Beobachtungen von Shipner und Soskins und von E. J. Evans bei längerer Behandlungsdauer den allmählichen Wiederabfall des Nüchternblutzuckers zur Norm und das Ausbleiben der ursprünglich nach der Injektion auftretenden Blutzuckersteigerung. Wir werden auf die Ursachen dieses Abfalls der Blutzuckerkurve in einem der folgenden Kapitel näher eingehen.

B. Blutzuckerwirkung des Praephysons: das kontrainsuläre Hormon des HVL. nach Lucke.

Während die von Houssay und den genannten Autoren beobachtete Blutzuckerwirkung von Vorderlappenextrakten durch ihren ausgesprochen protrahierten und kumulierenden Verlauf gekennzeichnet ist, berichtete Lucke (1932)[10] in einer Reihe von Arbeiten über eine kurzfristig verlaufende flüchtige Blutzuckersteigerung nach einer einmaligen Injektion des aus Vorderlappen hergestellten Handelspräparats Praephyson. Die von Lucke beobachtete Blutzuckerwirkung hat ihren Höhepunkt etwa 20 bis 60 Minuten nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion erreicht, und der Blutzucker fällt dann wieder zur Norm und zu subnormalen Werten ab. Die von Lucke injizierten Vorderlappenmengen — es handelt sich um Vorderlappen von Kälbern — betragen nur etwa $^1/_{10}$ der von Houssay und uns für eine einmalige Injektion verwandten Vorderlappenmengen. Die wirksame Substanz wird von Lucke im Hinblick auf ihren insulinantagonistischen Charakter als das „kontrainsuläre Hormon des HVL." bezeichnet. Ihr Wirkungsmechanismus wurde von Lucke im einzelnen dahin gekennzeichnet, daß die Substanz aus dem Vorderlappen direkt in den Liquor gelangt und dann auf dem Wege über das Zuckerzentrum auf das Nebennierenmark im Sinne einer gesteigerten Adrenalinausschüttung wirkt.

Die von Lucke beschriebene Blutzuckerwirkung steht im Gegensatz zu der von Houssay und den anderen genannten Autoren beobachteten Wirkung, da es bisher niemals gelungen ist, mit Vorderlappenextrakten weder bei subcutaner noch bei intramuskulärer Injektion auch nicht in hoher Dosierung einen unmittelbar nach der Injektion auftretenden

[10] Lucke: Zusammenfassung Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilkde. **46** (1934).

flüchtigen Blutzuckeranstieg zu erzielen. Die Praephysonwirkung kontrastiert daher außerordentlich stark zu der erst am zweiten Tage auftretenden und protrahiert verlaufenden hochgradigen Blutzuckersteigerung unter der Wirkung von wässerigen Vorderlappenextrakten. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß das Praephyson ein Fabrikpräparat unbekannter Herkunft darstellt. Wir haben daher das von Lucke angenommene kontrainsuläre Hormon des HVL. im Präphyson näher untersucht.

Wir haben zunächst entsprechend den Angaben von Lucke bei zwei Hunden und zwei Kaninchen Praephyson in Mengen von 3—5 ccm im Mittel injiziert. Das Praephyson wurde uns in dankenswertem Entgegenkommen von der Promonta G. m. b. H. fabrikfrisch zur Verfügung gestellt und war in der gleichen Weise hergestellt wie die Präparate, welche Lucke für seine Versuche benutzte. Wir konnten jedoch in allen vier Versuchen keine Wirkung auf den Blutzucker feststellen. Auch ein zweites auf unsere Bitte hin neu hergestelltes fabrikfrisches Präparat erwies sich in der gleichen Versuchsanordnung als unwirksam. Erst als wir einem Hund den uns verbliebenen Restbestand von 20 ccm i. m. injizierten, trat eine flüchtige Blutzuckersteigerung von 20 mg% auf, deren Maximum entsprechend den Angaben von Lucke 20 Minuten nach der Injektion erreicht war. Ein drittes fabrikfrisches Präparat erwies sich aber auch in Mengen von 20 ccm bei Hunden nach intramuskulärer Injektion als blutzuckerunwirksam, während ein viertes Präparat wieder in Mengen von 20 ccm bei Hunden einen Blutzuckeranstieg von 15—20 mg% bewirkte (vgl. Abb. 3). Somit haben wir in 16 Versuchen mit vier verschiedenen fabrikfrischen Präparaten mit zweien eine mäßige, flüchtig verlaufende Blutzuckerwirkung erzielen können, für die allerdings das Vierfache der von Lucke angegebenen Extraktmenge notwendig war. Eine beträchtliche Blutzuckersteigerung auf 175 mg% nach 40 Minuten erzielten wir schließlich beim Hund mit 15 ccm eines fünften Präparats besonderer Anfertigung, das allerdings wesentlich konzentrierter war als die von Lucke benutzten Chargen und in 10 ccm 6 g frischen Vorderlappen enthielt.

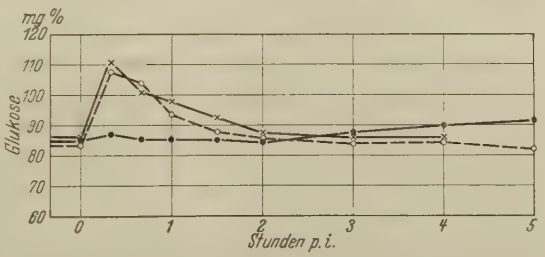


Abb. 3. Blutzuckerkurve beim Hund nach einmaliger Injektion: ●—● eines Gesamtextraktes aus 4 g HVL.; ×—× von 20 ccm Praephyson; o —o von 3 mg V. E. Pituigan.

Wir stehen also der Tatsache gegenüber, daß mit dem Fabrikpräparat Praephyson ein zwar nicht regelmäßig reproduzierbarer Blutzuckeranstieg der von Lucke beschriebenen Art erhalten wird. Auf der anderen Seite ist es aber bisher nicht gelungen, mit wässerigen Vorderlappenextrakten

eigener Herstellung in der verschiedensten Dosierung einen derartigen Blutzuckeranstieg zu beobachten, und auch in den zahlreichen Arbeiten der Houssayschen Schule bzw. der Amerikaner findet sich keine der Luckeschen entsprechende Beobachtung nach Injektion von Vorderlappenextrakten. Es fällt daher schwer, die von Lucke beschriebene Blutzuckersteigerung als Wirkung einer Vorderlappensubstanz anzusehen. Versucht man diesen Widerspruch zu klären, so fällt zunächst die außerordentliche Übereinstimmung in dem Verlauf der von Lucke beschriebenen Blutzuckerwirkung mit der der Hypophysenhinterlappenextrakte auf, wie sie von Velhagen[11], Thaddea und Waly[12], Houssay[13] u. v. a. beobachtet wurde (vgl. Abb. 3). Die von diesen Autoren beschriebenen Blutzuckerkurven gleichen den von Lucke angegebenen weitgehend. Auch die Anschauung Luckes über den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons trifft für die Hinterlappenhormone zu. Es gelangt nach der Auffassung von Lucke aus dem Vorderlappen in den dritten Ventrikel und wirkt von dort aus auf dem Wege über die vegetativen Zentren; die Vorderlappenhormone gelangen dagegen nach allen bisherigen Beobachtungen direkt in den Blutkreislauf und besitzen eine unmittelbare Wirkung auf innersekretorische Organe unter Umgehung des Nervenweges. Somit würde sich das kontrainsuläre Hormon Luckes zwanglos in die Kepimov-Gottliebsche Theorie über den adrenalinartigen, insulinantagonistischen Charakter der Blutzuckerwirkung von Hinterlappenextrakten einpassen, wenn man annimmt, daß es eine Verunreinigung des Praephysons mit kleinen Mengen von Hinterlappenhormon darstellt. Denn es ist bekannt, daß Vorderlappenextrakte kleine Mengen von Hinterlappenhormon enthalten, da die beiden Anteile der Hypophyse nicht immer scharf zu trennen sind. Und so haben wir auch im Praephyson Hinterlappenbestandteile nachweisen können*. Von einer Auswertung der uteruserregenden Komponente haben wir Abstand genommen, da sich infolge der im einzelnen unbekannten Zusammensetzung und Herstellung des Praephysons eine unspezifische Beeinflussung der Uterusmotilität nicht ausschließen läßt. Dagegen konnten wir am Blasenfistelhund im Wasserversuch nach Injektion einer im Luckeschen Sinne blutzuckerwirksamen Praephysoncharge eine ganz eindeutige Diuresehemmung feststellen. Wir injizierten den Tieren 10 ccm Praephyson (konzentriertes Präparat Be 2110), die aus 6 g frischen Vorderlappen gewonnen waren, und erhielten hiermit eine Diuresehemmung, die etwa der Wirkung von 0,25—0,4 Voegtlin-E.

[11] Velhagen: Arch. f. exper. Path. **142**, 127 (1929). — [12] Thaddea u. Waly: Ebenda **172**, 535 (1933). — [13] Houssay: C. r. Soc. Biol. **114**, 793 (1933).

* Anmerkung bei der Korrektur. Diese Feststellung steht mit den neueren Befunden von Rothschild, Staub und Mezey [Arch. f. exper. Path. **179**, 61 (1935)] in Übereinstimmung. Sie fanden, daß auch das thyreotrope Hormon (Hoffmann-La Roche) bei einem 100fachen Reinheitsgrad noch Verunreinigungen mit der antidiuretischen und der vasopressorischen Komponente des Hinterlappens enthält.

entspricht. Da nun Vorderlappenextrakte im akuten Versuch keine Wirkung auf die Diurese besitzen und bei mehrtägiger Behandlung eher diuresefördernd wirken (Teel), müssen wir die Diuresehemmung dieser Praephysoncharge mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Verunreinigung des Präparats mit kleinen Mengen der antidiuretischen Komponente des Hinterlappenhormons zurückführen.

Auf Grund dieser Versuche möchten wir Zweifel daran äußern, daß die von Lucke auf das kontrainsuläre Hormon bezogene, flüchtige und nicht regelmäßig reproduzierbare Blutzuckerwirkung des Praephysons als Wirkung einer Vorderlappensubstanz anzusehen ist, da sie mit wässerigen Vorderlappenextrakten nicht beobachtet wird und in ihrem pharmakologischen Wirkungsmechanismus nicht mit dem der Vorderlappenhormone übereinstimmt. Andererseits entspricht der Ablauf der Blutzuckerwirkung des Praephysons dem der Hinterlappenhormone, und auch die von Lucke entwickelte Anschauung über den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons trifft für die Hinterlappenhormone zu. Da wir schließlich im Praephyson wirksame Mengen von Hinterlappenhormon nachweisen konnten, besteht die Möglichkeit, daß das kontrainsuläre Hormon auf eine Verunreinigung des Praephysons mit Hinterlappenhormon zurückzuführen ist. Es muß dabei offengelassen werden, auf welches wirksame Prinzip des Hinterlappens die Blutzuckersteigerung zu beziehen ist, und ob das kontrainsuläre Hormon nicht eine gesonderte Substanz im Hinterlappen darstellt. Darüber läßt sich jedoch zur Zeit nichts aussagen.

Im Rahmen seiner Arbeiten über das kontrainsuläre Hormon untersuchte Lucke auch die Wirkung des Praephysons auf den Kohlehydratstoffwechsel hypophysenloser Hunde. Houssay und seine Schule, Lucke und Mitarbeiter u. v. a. zeigten, daß hypophysektomierte Hunde zu schweren Hypoglykämien neigen und dementsprechend eine hochgradige Insulinempfindlichkeit sowie erhöhte Kohlehydrattoleranz besitzen. Diese Erscheinungen lassen sich nach Houssay durch Injektion von Vorderlappenextrakten vollkommen aufheben. Lucke zeigte, daß auch das Vorderlappenpräparat Praephyson diesen Symptomenkomplex beseitigt und führt diese Wirkung auf das kontrainsuläre Hormon zurück. Unabhängig von der Frage, ob das kontrainsuläre Hormon im Vorderlappen gebildet wird oder nicht, findet sich kein Beweis für die Hypothese von Lucke, daß von den zahlreichen stoffwechselwirksamen Substanzen des Vorderlappens, die auch im Praephyson als einem Vorderlappenextrakt enthalten sind, gerade das kontrainsuläre Hormon das wirksame Agens für die Aufhebung dieser Erscheinungen darstellt. Diese Behauptung steht in völligem Widerspruch zu der Anschauung von Houssay und seiner Schule, die, ausgehend von der diabetogenen Wirkung von Vorderlappenextrakten, ein diabetogenes Prinzip als den wirksamen Faktor ansehen, das sich aber, wie wir sahen, scharf von dem kontrainsulären Hormon unterscheidet.

C. Blutzuckersenkende Wirkung von Ultrafiltraten aus Hypophysenvorderlappen: Das pankreatrope Hormon des HVL.

Wir haben 1933 gemeinsam mit Herold[14] gezeigt, daß bei Ratten nach mehrtägiger Behandlung mit Vorderlappenextrakten eine Vergrößerung und Neubildung von Pankreasinseln auftritt, die kürzlich von Bierring (1934)[15] bestätigt wurde. Inzwischen konnten wir entsprechende Inselveränderungen auch bei Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen nachweisen und zeigen, daß die Wirkung auf eine gesonderte Substanz im HVL. zurückzuführen ist, welche wir von der Mehrzahl aller HVL.-Hormone trennen konnten, und die wir als das pankreatrope Hormon bezeichneten. Weiterhin stellten wir[16] (1933) fest, daß gereinigte, pankreatrop wirksame Vorderlappenfraktionen eine mäßige, dem Wirkungsmechanismus des pankreatropen Hormons entsprechend protrahiert verlaufende blutzuckersenkende Wirkung besitzen, die bei pankreatektomierten Hunden ausbleibt. Neuerdings berichteten Shipner und Soskins (1934) und E. I. Evans (1934), daß die bei Hunden nach langdauernder Vorderlappenbehandlung auftretende anfängliche Blutzuckersteigerung nach 10—14 Tagen wieder abnimmt, und daß im weiteren Verlauf der Behandlung zunehmende hypoglykämische Zustände auftreten, indem die Vorderlappeninjektionen jetzt nicht mehr blutzuckersteigernd, sondern blutzuckersenkend wirken. Werden die Tiere dann im hypoglykämischen Stadium pankreatektomiert, so wirken die Vorderlappenextrakte nicht mehr blutzuckersenkend, sondern haben ihre ursprüngliche blutzuckersteigernde Wirkung wieder erlangt. Shipner und Soskins führen daher die Hypoglykämie nach Vorderlappeninjektionen auf eine überwiegende direkte Stimulierung des Inselorgans zurück. Kürzlich berichtete auch Steppuhn[17] (1934) über Blutzuckersenkung nach Injektion von Vorderlappenrohextrakten, die er gleichfalls auf eine Stimulierung des Inselorgans zurückführt.

Einen überzeugenden Beweis für die pankreatrope Vorderlappenwirkung erbrachten kürzlich Zunz und La Barre (Soc. Biol. Brüssel, 1935). Sie zeigten zunächst, daß gereinigte pankreatrope Fraktionen bei Hunden einen langdauernden hypoglykämischen Zustand hervorrufen. Werden die Tiere durch eine Anatomose der V. pancreatico-duodinalis mit einem zweiten Tier verbunden, so treten auch bei diesem Hypoglykämien auf. Das abfließende Pankreasvenenblut des behandelten Tieres enthält also mehr Insulin.

Wir haben nun an je zwei Hunden vergleichend die Wirkung eines Vorderlappengesamtextraktes und einer aus einer gleichen Extraktmenge hergestellten, pankreatrop wirksamen Fraktion untersucht. Die Extrakte wurden den Tieren über 3 Tage täglich in Mengen entsprechend

[14] Anselmino, Herold u. Hoffmann: Klin. Wschr. 1933, S. 1245; Z. f. exper. Med. 1935, im Druck. — [15] Bierring: Bull. Histol. appl. **11**, 297 (1934). — [16] Hoffmann u. Anselmino: Klin. Wschr. **1933**, S. 1436. — [17] Steppuhn: Wien. Arch. f. klin. Med. **26** (1934).

250 mg Trockenpulver pro kg Gewicht injiziert. Die pankreatrop wirksame Fraktion wurde in der früher beschriebenen Weise mittels Ultrafiltration bei p_H 5,4 durch ein 8%iges Eisessigkollodiumfilter gewonnen. Durch dieses Vorgehen wird das pankreatrope Hormon von allen nicht ultrafiltrablen Vorderlappenhormonen (gonadotrope Hormone, thyreotropes, parathyreotropes, adrenalotropes Hormon, Lactations- und Wachstumshormon) sowie vom Fettstoffwechselhormon des HVL. getrennt. Im Ultrafiltrat finden sich außer dem pankreatropen Hormon nur noch das die Nebennierenrinde stimulierende, corticotrope Hormon und das Kohlehydratstoffwechselhormon des HVL.

Die Abb. 4 zeigt, daß sich aus der blutzuckersteigernden Wirkung des Gesamtextraktes (Houssay-Effekt) eine mäßig blutzuckersenkende Fraktion

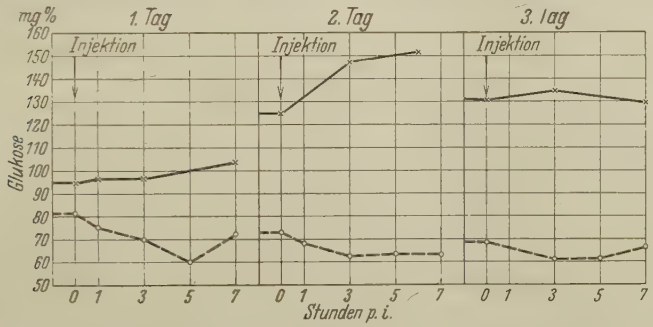


Abb. 4. Blutzuckerkurve beim Hund bei dreitägiger Injektion. ×—× von Gesamtextrakt aus 4 g HVL.; o—o von pankreatropwirksamer Fraktion aus 4 g HVL.

abtrennen läßt, die das pankreatrope Hormon enthält. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus des pankreatropen Hormons verläuft die Blutzuckersenkung außerordentlich protrahiert, indem das Maximum der Wirkung erst 5—7 Stunden nach der Injektion erreicht ist. Dementsprechend ist auch der Nüchternblutzucker während und nach Abschluß der Behandlung eindeutig erniedrigt. Allerdings ist diese Blutzuckersenkung im Vergleich zur Insulinwirkung nur gering. Das findet seine Erklärung darin, daß es bei der protrahiert verlaufenden Wirkung zu einer hormonalen Gegenregulation von seiten des Adrenalsystems kommt, die einen stärkeren Blutzuckerabfall verhindert. Denn in Versuchen an nebennierenlosen Hunden, über die noch ausführlicher berichtet werden soll, konnten wir feststellen, daß die Blutzuckersenkung nach Injektion des pankreatropen Hormons nach der Nebennierenausschaltung wesentlich stärker wird (vgl. außerdem Kap. D).

D. Blutzuckersteigernde Wirkung von Hypophysenvorderlappenultrafiltraten.

In unseren Arbeiten über die Auswertung des pankreatropen Hormons haben wir bereits darauf hingewiesen, daß die wirksame Substanz außerordentlich empfindlich ist und durch Erhitzen, Säure- und Alkalizusatz

und beim Lagern sehr schnell an Wirksamkeit verliert. In den letzten 2 Jahren konnten wir mehrfach bei vergleichenden Auswertungen am Blutzucker und am histologischen Test feststellen, daß bereits nach vier- bis achtwöchentlichem Lagern der Drüsen eine beträchtliche Abschwächung der pankreatropen Wirkung eintritt. Aber auch zwei Vorderlappensendungen, die uns als frisches Material zugestellt waren, wirkten von vornherein nach der Ultrafiltration nicht blutzuckersenkend, obgleich sie merkwürdigerweise im histologischen Test noch eindeutig pankreatrop wirksam waren. Diese Divergenz der Wirkung bei der Auswertung am Blutzucker und im histologischen Test führte uns zu der Annahme, daß in den Ultrafiltraten neben der pankreatropen Substanz noch eine weitere, antagonistisch wirkende, blutzuckersteigernde Substanz vorhanden ein könnte, welche die pankreatrope Blutzuckerwirkung mehr oder weniger kompensiert. Um diese Frage zu klären, haben wir die bei p_H 5,4 gewonnenen Ultrafiltrate nach der Abtrennung der pankreatropen Substanz erneut auf ihre Blutzuckerwirkung untersucht.

Es ist bisher nicht gelungen, das pankreatrope Hormon aus den durch Ultrafiltration bei p_H 5,4 hergestellten Fraktionen mit Hilfe von Trennungsverfahren zu isolieren und dadurch von dem corticotropen Hormon und dem Kohlehydratstoffwechselhormon zu trennen, die im Ultrafiltrat neben dem pankreatropen Hormon enthalten sind. Wir haben daher das pankreatrope Hormon dadurch ausgeschlossen, daß wir es durch Kochen zerstörten. Das pankreatrope Hormon wird bereits durch 10 Minuten langes Erhitzen bei 100° zerstört, ohne daß die beiden anderen Substanzen nennenswert geschädigt werden. Wir haben daher wiederum Hypophysenvorderlappenextrakte in der gewohnten Weise bei p_H 5,4 ultrafiltriert und die Ultrafiltrate vor und nach 15 Minuten langem Erhitzen auf dem Wasserbad bei 100° auf ihre Blutzuckerwirkung untersucht. Durch die histologische Kontrolle überzeugten wir uns, daß die erhitzten Ultrafiltrate ihre pankreatrope Wirkung verloren hatten.

Wir fanden nun, daß die durch Ultrafiltration bei p_H 5,4 gewonnenen Ultrafiltrate nach der Zerstörung des pankreatropen Hormons nicht mehr wie bisher blutzuckersenkend, sondern in mäßigem Grade blutzuckersteigernd wirkten, wobei das Maximum der Wirkung etwa 5 Stunden nach der Injektion liegt (Abb. 4). Die Versuche wurden wiederum an Hunden durchgeführt, denen wir beide Vorderlappenfraktionen über 3 Tage täglich in Mengen entsprechend 250 mg Acetontrockenpulver pro kg Gewicht injizierten. Durch die Zerstörung des pankreatropen Hormons ist also eine protrahiert verlaufende Blutzuckersteigerung ausgelöst worden, die bisher durch die blutzuckersenkende Wirkung des pankreatropen Hormons überdeckt wurde. Die Blutzuckersteigerung bewegt sich allerdings nur in mäßigen Grenzen, jedoch konnten wir sie mit Regelmäßigkeit außer bei Hunden auch bei Kaninchen und Ratten mit allen bisher untersuchten Vorderlappensendungen nachweisen.

Über die Natur dieser blutzuckersteigernden Substanz des Ultrafiltrats vermögen wir bisher nichts Sicheres auszusagen. Sie unterscheidet sich von allen Vorderlappenhormonen dadurch, daß sie sowohl bei saurer Reaktion als auch — wie wir feststellten — im alkalischen Milieu (p_H 9,4) ultrafiltrabel und thermostabil ist. Daher kann sie mit keinem bisher bekannten Vorderlappenhormon identisch sein. In ihrer Wirkungsweise unterscheidet sie sich grundlegend von der von Houssay u. a. beschriebenen Blutzuckerwirkung von Rohextrakten (Houssay-Effekt) dadurch, daß ihr der kumulierende Charakter vollkommen fehlt, denn der Nüchternblutzucker kehrt bei mehrtägiger Behandlungsdauer stets wieder auf seinen Ausgangswert zurück (vgl. Abb. 5). Weiterhin zeigen beide Extrakte in dem zeitlichen Ablauf ihrer Wirkung insofern einen grundsätzlichen Unterschied, als das Ultrafiltrat bereits am ersten Behandlungstage voll wirksam

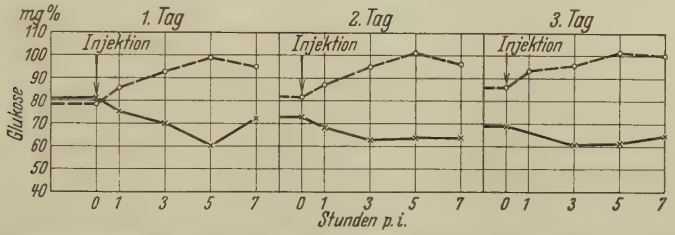


Abb. 5. Blutzuckerkurve beim Hund bei dreitägiger Injektion eines bei p_H 5,4 gewonnenen Ultrafiltrates aus 4 g HVL. ×—× vor der Zerstörung des pankreatropen Hormons; o—o nach der Zerstörung des pankreatropen Hormons.

ist, während die Wirkung der Houssayschen Rohextrakte erst am zweiten Tage nachweisbar wird und dann weiterhin stark zunimmt. Abgesehen hiervon ist auch das diabetogene Prinzip Houssays nach seinen Angaben nicht ultrafiltrabel, und es wird bereits durch Erhitzen auf 80° zerstört, während das blutzuckersteigernde Prinzip des Ultrafiltrats ultrafiltrabel und thermostabil ist. Wenn man in diesem Zusammenhang schließlich noch das kontrainsuläre Hormon im Sinne von Lucke mit heranziehen will, so unterscheidet sich dieses von dem blutzuckersteigernden Prinzip des Ultrafiltrats durch den bereits geschilderten grundsätzlich andersartigen Ablauf der Blutzuckerwirkung und durch seine Ultrafiltrierbarkeit und Thermostabilität. Abgesehen hiervon wirkt die blutzuckersteigernde Substanz des Ultrafiltrats nicht über die Nebennieren, da die gleiche Blutzuckersteigerung auch am nebennierenunterbundenen Tier auftritt. So haben wir bei je zwei Hunden in Morphium-Pernoctonnarkose vergleichend die blutzuckersteigernde Wirkung des Ultrafiltrats vor und nach der Unterbindung der Nebennierengefäße untersucht. Das Ausmaß der Blutzuckersteigerung war in beiden Fällen das gleiche.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Blutzuckerwirkung von HVL.-Gesamtextrakten ist nach dem Dargelegten komplexer Natur. An ihr sind eine Reihe von blutzuckerwirksamen Substanzen mit verschiedenartigstem Wirkungsmechanismus

beteiligt. Darüber hinaus greift aber der Vorderlappen noch mit verschiedenen anderen Hormonen in den Kohlehydratstoffwechsel ein; von diesen ist allerdings eine Blutzuckerwirkung bisher nicht nachgewiesen. Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse kommen hier noch in Frage: das Kohlehydratstoffwechselhormon des HVL., welches eine Leberglykogenverarmung hervorruft, sowie das corticotrope, die Nebennierenrinde stimulierende Hormon des HVL., weiter das adrenalotrope, das das Nebennierenmark stimulierende Hormon des HVL., und schließlich das thyreotrope Hormon des HVL. Dementsprechend besteht die vielfach vertretene Anschauung nicht zu Recht, daß die Rolle des HVL. im Kohlehydratstoffwechsel einfach darin besteht, ein Hormon zu produzieren, welches als Antagonist des Insulins wirkt; und es ist weiter nicht richtig, daß das Gleichgewicht im Kohlehydratstoffwechsel von dem Verhältnis dieses Vorderlappenhormons zum Insulin abhängt, wie vor allem Lucke annimmt. Denn auch die Produktion des Insulins wird — wenigstens zum Teil — vom Vorderlappen durch das pankreatrope Hormon kontrolliert. Aber auch die Neigung der hypophysenlosen Hunde zu hypoglykämischen Zuständen, die von Houssay u. v. a. beschrieben wurde, beruht nicht auf einem Überwiegen der Insulinwirkung nach Ausfall des Antagonisten im Vorderlappen; denn Houssay beschreibt eine Reihe von Versuchen, in denen auch die Pankreasexstirpation hypophysektomierter Hunde nicht vor hypoglykämischen Zuständen bewahrt. Darüber hinaus glauben wir, in dieser Arbeit gezeigt zu haben, daß es überhaupt nicht möglich ist, die Wirkung des HVL. auf Blutzucker und Kohlehydratstoffwechsel auf einen einheitlichen Nenner zu bringen, sondern daß hier die mannigfaltigsten Kombinationen möglich sind. Diese Mannigfaltigkeit entspricht auch viel eher der klinischen Beobachtung bei hypophysären Erkrankungen, die uns eine verwirrende Fülle von verschiedenartigen Störungen offenbart.

Zusammenfassung.

Es wird in dieser Arbeit gezeigt, daß sich die Blutzuckerwirkung von Hypophysenvorderlappengesamtextrakten aus einer Reihe von blutzuckerwirksamen Faktoren zusammensetzt, die sowohl blutzuckersteigernde, als auch blutzuckersenkende Wirkung besitzen. Diesen wird eine neue, bisher nicht beschriebene, blutzuckersteigernde Fraktion hinzugefügt.

Es wird zunächst gezeigt, daß der Blutzucker nach mehrtägiger Behandlung mit Gesamtextrakten aus HVL. entsprechend den Angaben von Houssay u. a. einen protrahiert verlaufenden Anstieg mit einer kumulierenden Wirkung zeigt. Bei langdauernder Behandlung fällt der Nüchternblutzucker trotz anhaltender Injektionen wieder zur Norm ab, und es entsteht ein Refraktärstadium, in dem der Blutzucker nach der Injektion nicht mehr ansteigt, sondern eher eine Tendenz zum Abfall zeigt.

Es wird gezeigt, daß das Praephyson (kontrainsuläres Hormon nach Lucke) eine mäßige, flüchtig verlaufende blutzuckersteigernde Wirkung besitzt, die nur in der Hälfte aller untersuchten Fabrikpräparate und nur bei hoher Dosierung nachweisbar ist. Die Blutzuckerwirkung des Praephysons unterscheidet sich in ihrem Verlauf grundsätzlich von der der Vorderlappenextrakte, während sie dagegen vollkommen dem Ablauf der Blutzuckerwirkung von Hinterlappen entspricht, ebenso wie auch der von Lucke entwickelte Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons nicht für die Vorderlappenhormone, sondern für die Hinterlappenhormone zutrifft. Es wird daher die Vermutung geäußert, daß das kontrainsuläre Hormon von Lucke keine Vorderlappensubstanz ist, sondern möglicherweise eine Verunreinigung des Praephyson mit kleinen Mengen von Hinterlappenhormon darstellt. Es wird festgestellt, daß im Praephyson wirksame Mengen von Hinterlappenhormon enthalten sind.

Es wird gezeigt, daß sich aus der blutzuckersteigernden Wirkung der Vorderlappengesamtextrakte eine blutzuckersenkende Fraktion abtrennen läßt, die das pankreatrope Hormon des HVL. enthält und im histologischen Test an einer hochgradigen Stimulierung der Langerhansschen Inseln an Zahl und Größe nachweisbar ist.

Es wird weiterhin gezeigt, daß in dem blutzuckersenkenden Ultrafiltrat eine zweite, blutzuckersteigernde Fraktion vorhanden ist, deren Wirkung durch das pankreatrope Hormon überdeckt wird, und die erst nach der Abtrennung des pankreatropen Hormons nachweisbar wird. Diese blutzuckersteigernde Fraktion des Ultrafiltrates unterscheidet sich im Verlauf ihrer Blutzuckerwirkung und in ihrem Wirkungsmechanismus von dem von Houssay und von Lucke untersuchten, blutzuckersteigernden Fraktionen und ist nicht mit diesen identisch.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. W. Gerlach).

Spektrographische Untersuchungen über die Goldverteilung bei goldbehandelten Menschen und Versuchstieren.

Von
W. Gerlach.

(Eingegangen am 4. VII. 1935.)

Herrn Prof. Dr. Anton Ghon, Prag, zum 70. Geburtstag gewidmet.

Bei den nachfolgenden Untersuchungen an goldbehandelten Menschen und Tieren handelt es sich nicht um die Frage des Erfolges der Goldtherapie, sondern es sollten an experimentellem und menschlichem Material die Speicherung des Goldes in verschiedenen Organen, die Goldausscheidung, die Ablagerung des Goldes in Krankheitsherden unter Heranziehung mikroskopischer Vergleiche geprüft werden. Weiterhin sollte auf den Wert histologischer Nachweismethoden, verglichen mit der spektrographischen, eingegangen werden.

Zu diesen Fragen vermag ich auf Grund neuer Ergebnisse Stellung zu nehmen, die zum Teil goldbehandelte an experimenteller Tuberkulose erkrankte Versuchstiere betreffen, zum Teil an menschlichem Sektionsmaterial gewonnen wurden.

Als Methode diente die von Wa. und We. Gerlach auf biologische Fragestellungen übertragene spektrographische Analyse im Hochfrequenzfunken. Während in früheren Untersuchungen (Wa. und We. Gerlach, We. Gerlach, Ruthardt und Prüsener) zur quantitativen Goldanalyse als Vergleichssubstanz Blei diente, wurde in den jetzt vorliegenden Untersuchungen nach Ruthardt eine Cobalt-Nitratlösung gewählt, die es gestattet, in derselben Aufnahme nebeneinander mehrere Elemente quantitativ zu bestimmen. Gegenüber den früheren Veröffentlichungen wurde die Methode auch insofern verbessert, als die Linienintensitäten photometrisch ausgewertet wurden. Es sei noch erwähnt, daß bei der Goldanalyse selbstverständlich nicht die übliche Goldelektrode, sondern eine goldfreie Kupferelektrode Verwendung finden muß.

Unter den zur Bestimmung kleiner Goldmengen in Organen oder Ausscheidungen angewandten Methoden verdient die spektrographische unter allen Umständen den Vorzug. Die von Christeller, Kurosu angegebenen Nachweismethoden in mikroskopischen Schnitt, sind, wie wir früher zeigten und in einem neuen Fall zeigen können, für die in Frage kommenden Mengen absolut ungenügend. Die von Timm ausgebaute Darstellung von Metallen im optisch leeren Schnitt darf als eine vorzügliche Methode bezeichnet werden, wenn es sich um die Frage des Ortes der Ablagerung handelt,

insbesondere auch um die Ablagerung innerhalb der Zellen. In quantitativer Beziehung aber vermag diese Methode nichts auszusagen.

Es soll im übrigen nicht auf die Literatur ausführlich eingegangen werden, da gerade die vorzügliche Zusammenstellung von Schlossmann erschienen ist, in der alles Wesentliche über die Goldverteilung und Einwirkung niedergelegt ist. Erörtert sei nur die Frage des Verbleibs von Gold im tuberkulösen Organismus. Auf die Frage, ob tuberkulöse Tiere im ganzen mehr Gold vertragen als normale (Pagel) oder nicht (Weise und Jakobson), soll nicht eingegangen werden. Des weiteren wird vorausgesetzt, daß Goldpräparate verschiedenster Art noch lange Zeit in dem Körper zurückbleiben, daß das Gold also offenbar sehr langsam ausgeschieden wird.

Da in allen unseren Fällen als Goldpräparat Solganal B zur Anwendung kam, sei darauf hingewiesen, daß offenbar bei dem Solganal die Nieren besonders große Mengen von Gold enthalten.

Von besonderem Interesse mußte natürlich sein festzustellen, ob bei goldbehandelten Tieren bzw. Menschen, in den erkrankten tuberkulösen Bezirken Gold in vermehrter Menge vorhanden ist. So berichten We. Gerlach, Ruthardt und Prüsener über einen Fall von Solganal behandelter Tuberkulose, bei dem der Goldgehalt der Lungen in sehr weiten Grenzen schwankte. In einem anderen Fall konnten Wa. und We. Gerlach keine Goldanreicherung in der Lunge eines Phthisikers feststellen. Auch Gallinal gibt an, daß eine Parallelität zwischen Goldanhäufung und tuberkulösen Veränderungen in Organen nicht bestehe. Im Gegensatz dazu fand Christeller bei tuberkulösen Affen und Meerschweinchen mehr Gold im tuberkulösen Gewebe und weniger in den Nieren als bei gesunden Kontrollen. Nach Henius und Weiler soll nur bei Solganalbehandlung vermehrt Gold in den Lungen gespeichert werden und nach Kurosu sollten die gesunden Teile erkrankter Organe besonders das Gold speichern. Gerade zu den letzteren Fragen aber sind wir in der Lage, auf Grund unseres Materials Stellung zu nehmen.

Unser Tiermaterial setzt sich zusammen aus tuberkulös infizierten Kaninchen, die mit Gold, und zwar mit Solganal B oleosum behandelt worden sind, die ich dem großen Entgegenkommen des Chefarztes der Neuen Heilanstalt in Schömberg, Dr. Schröder, verdanke.

In einer ersten Serie haben wir einmal bei einer Reihe von Tieren den Goldgehalt analysiert und zwar bei Tieren, die mit hohen Golddosen behandelt gewesen sind. Dabei stellte sich heraus, daß der Goldgehalt, bezogen auf 1 g feuchtes Organ, der folgende war:

Lunge	750 γ	Milz	1300 γ
Leber	1100 γ	Niere	1500 γ

Bei diesen großen Goldmengen schien es von vornherein zwecklos, im einzelnen noch Untersuchungen über die Verteilung innerhalb der Organe

anzustellen. Ich möchte auch die Unterschiede im Goldgehalt der verschiedenen Organe bei der beträchtlichen Goldüberschwemmung des ganzen Organismus nicht zu hoch bewerten, muß aber doch hervorheben, daß, obwohl eine schwere Tuberkulose der Lungen bestand, der Goldgehalt der Lunge der geringste war und nur die Hälfte des Goldgehalts der Niere betrug. Auf meine Bitte hin hat Dr. Schröder ein paar Tiere infiziert und mit geringeren Golddosen behandelt.

Es sind dies drei mit Gold, und zwar mit Solganal B oleosum behandelte Kaninchen, bei denen ich nicht nur die quantitative Goldanalyse der Organe durchführte, sondern im einzelnen unter sorgfältigem mikroskopischem Vergleich tuberkulöse Herde getrennt analysierte. Gleichzeitig wurde bei diesen Tieren auch eine Kupferanalyse der Organe, Leber, Milz und Niere vorgenommen, um festzustellen, ob unter der Einwirkung des Goldes sich die Kupferwerte verschöben. Dabei war allerdings zu berücksichtigen, daß die systematischen Untersuchungen an menschlichen Organen von Phthisikern eine häufige Steigerung des Organkupfers ergaben.

Die drei Tiere (Nr. 46, 47, 49) erhielten in kleinen Dosen über 4 Monate verteilt insgesamt 1,476 g Solganal B oleosum. Das entspricht einer Menge von 738 mg Au pro Tier, da die Fabrik den Goldgehalt mit 50% angibt.

Tier Nr. 46. Das Tier wurde durch Chloroform getötet. An der Impfstelle fand sich eine stark verkäste große Drüse. Die Lungen sind durchsetzt von miliaren, zum Teil aber auch von größeren konfluierenden und verkästen Herden. Beide Nieren enthalten zahlreiche grobknotige verkäste Herde, besonders in der Rinde. In der Milz waren makroskopisch Herde nicht zu erkennen, die Leber zeigte ein paar vereinzelte, im wesentlichen auf die Serosa beschränkte Herde.

Mikroskopisch zeigt die Drüse eine totale Verkäsung ohne Verkalkung, am Rande einen schmalen Saum von typischem epitheloidem Granulationsgewebe, der von ein paar Rundzellen begrenzt ist. Von der ursprünglichen Drüse sind nur noch geringste Reste vorhanden, stellenweise ist das tuberkulöse Granulationsgewebe über die Lymphknotenkapsel herausgegangen.

Die Leber läßt eine starke Metallspeicherung erkennen, im periportalen Gewebe eingelagert mächtige Goldzellager. In den untersuchten Übersichtsschnitten haben sich tuberkulöse Herde nicht finden lassen.

Milz: Hier und da treten ein paar Gruppen epitheloider Zellen auf, die als spezifische Herde aufgefaßt werden müssen, die jedoch im ganzen äußerst spärlich sind. Im übrigen ist die Milz, vor allem die Reticulumzellen beladen mit bräunlichem Pigment (Gold), das in den epitheloidzelligen Herden fehlt.

Die Nieren zeigen das Bild einer sehr ausgedehnten und schweren Tuberkulose in Form einer einschmelzenden Nierenphthise. Die Randpartien einer Kaverne zeigen eine breite Zone epitheloiden Granulationsgewebes, in dem auffallend frühzeitig eine Verkalkung der Epitheloidzellen einsetzt. Diese werden kernlos, lösen sich in einen feinkörnigen Detritus auf und nehmen offenbar sofort Kalksalze auf. Solche in Verkalkung befindlichen Herde zeigen am Rande keine besondere Bindegewebsreaktion. Andere verkäste Nierenbezirke lassen dagegen beginnende fibröse Umwandlung erkennen, die auch an kleineren Herden deutlich wird. Neben fast völlig bindegewebig verheilten Bezirken fehlt es nicht an ganz jungen epitheloidzelligen Knötchen.

Die Lunge zeigt das Bild ausgedehnter käsiger Pneumonie, schwerer spezifischer Bronchitis und Bronchiolitis. Im Bereich der verkästen Herde setzt sehr frühzeitig eine Verkalkung ein.

Die quantitative Golduntersuchung ergibt die folgenden Werte (Gold in Gamma stets auf 1 g feuchtes Gewebe berechnet):

Lunge, lufthaltiges Gewebe mit einzelnen tuberkulösen Herden	125 γ
Lunge, totale Verkäsung	100 γ
Leber	270 γ
Milz	350 γ
Verkäste Drüse	170 γ
Niere, tuberkulöse Herde vom Rand einer Kaverne	800 γ
Niere, unverändertes Gewebe	330 γ

Bei diesem Versuchstier finden wir also in der Lunge die schwerst tuberkulös erkrankt war, bei weitem am wenigsten Gold. Wir finden weiterhin keinen Unterschied oder zum mindesten keinen wesentlichen Unterschied zwischen lufthaltigem funktionierendem Lungengewebe und den total verkästen Bezirken einer käsigen Pneumonie. Die tuberkulöse Drüse enthält 170 γ Gold im g, von den inneren Organen die Leber etwas weniger als die Milz. Auffallend ist der Befund in der Niere, in welcher die tuberkulösen Bezirke 800 γ Gold enthalten, während die normalen nur einen Goldgehalt von 330 γ aufweisen.

Tier Nr. 47. Das in ganz gleicher Weise behandelte Versuchstier Nr. 47 zeigt bei der Obduktion eine fast totale Verkäsung der Drüse an der Infektionsstelle, die Nieren sind makroskopisch unverändert, die Milz ist vergrößert, ohne makroskopisch sichtbare Herde, die Leber zeigt ganz vereinzelte miliare Tuberkel. In der Lunge nur einzelne kleinere tuberkulöse Herde, keine größeren zusammenhängenden erkrankten Bezirke.

Mikroskopisch ist die Drüse total verkäst mit einer schmalen, nur zum Teil etwas breiteren Zone von Epitheloidgewebe am Rande. Die Milz zeigt das gleiche Bild wie bei Tier Nr. 46, in der Leber ebenfalls Goldzellen angehäuft, doch nicht in so großer Menge wie bei Tier Nr 46

Die Niere zeigt mikroskopisch ein paar ganz spärliche mikroskopisch kleine Ausscheidungsherdchen, im übrigen ist sie normal.

Die Lungen zeigen das Bild der sog. Knötchenlunge, ohne daß sich spezifische Lungenveränderungen nachweisen ließen.

Die quantitative Golduntersuchung ergibt folgende Werte:

Lunge	70 γ	Drüse	160 γ
Leber	200 γ	Niere	700 γ
Milz	500 γ		

Vergleichen wir diesen Fall mit dem vorigen, so sehen wir in der Drüse etwa den gleichen Goldgehalt. In der Leber ist der Goldgehalt etwas geringer, dafür in der Milz entsprechend höher. Die Lunge zeigt nur 70 γ Gold, während die Niere im g Substanz die zehnfache Menge enthält. In diesem Falle war nur die Drüse schwer tuberkulös verändert, in Leber und Niere fanden sich nur spärliche mikroskopisch kleine Herdchen.

Tier Nr. 49. Die Drüse ist vollkommen verkäst. Niere und Milz zeigen makroskopisch keine tuberkulösen Herde, die Leber ein paar feine miliare Knötchen. In

der Lunge sind vereinzelt unregelmäßige Herde wahrzunehmen, bei weitem die größten Lungenpartien sind regelrecht lufthaltig.

Mikroskopisch ergibt sich eine ausgedehnte Verkalkung der Drüse, und zwar in anderer Form als man sie gewöhnlich sieht. Es kommt bereits zur Kalkbestäubung und zur Verkalkung der einzelnen Epitheloidzellen, bevor diese noch diffus verkäst sind. Das Verkalkungsbild ähnelt weitgehend dem, wie wir es an den Nieren des Tieres Nr. 46 beschrieben.

Die Nieren zeigen ganz vereinzelte miliare Herdchen, sind im übrigen unverändert. Die Leber zeigt deutliche Goldzellhäufung im Bereich des Periportalgewebes, keine spezifischen Krankheitsherde. Milz: reichliche Goldspeicherung mit einzelnen epitheloidzelligen submiliaren Herden. Lungen vereinzelte subpleural gelegene epitheloidzellige und beginnend verkäsende Tuberkel, doch sind solche Herde äußerst spärlich.

Die quantitative Golduntersuchung ergibt die folgenden Werte:

Lunge	100 γ	Drüse	600 γ
Leber	250 γ	Niere	220 γ
Milz	450 γ		

Das Tier Nr. 49 unterscheidet sich von den beiden anderen durch einen auffallend hohen Goldgehalt der Drüse und einen eher niederen Goldwert in der Niere.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß bei diesen goldbehandelten Kaninchentuberkulosen die Goldverteilung ein Überwiegen von Leber und Milz zeigt, wobei die Milz stets höhere Werte erkennen läßt als die Leber. Im Gegensatz zu Henius und Weiler speichern unsere Tiere also in den Lungen nicht vermehrtes Gold, im Gegensatz zu Kurosu enthalten die gesunden Teile erkrankter Organe nicht mehr Gold als die Krankheitsherde.

Versuchen wir in unsere Befunde Ordnung zu bringen, so fällt vor allem auf, daß in den verkästen Lungenabschnitten, den Lungenabschnitten mit tuberkulösen und ohne tuberkulöse Herde und nicht erkrankten Lungen ein Unterschied im Goldgehalt praktisch nicht besteht. Bei Tier Nr. 47 finden wir in der Niere einen auffallend hohen Goldwert, ohne daß diese Niere irgendwie pathologische Veränderungen zeigte oder daß ausgedehntere Herde vorhanden wären.

Zwei Befunde aber müssen besonders gewertet werden:

Bei Versuchstier Nr. 46 enthält die Niere und zwar die verkästen einschmelzenden und verkalkenden Herde 800 γ Gold, während die unveränderten Nierenteile der gleichen Niere nur 330 γ Gold aufweisen.

Bei Versuchstier Nr. 49 enthält die verkäste Drüse 600 γ Gold, während die Drüsen der Tiere Nr. 46 und 47 nur 160—170 γ enthalten. Es sei betont, daß diese hohen Werte, die aus dem Rahmen herausfallen, mehrfach nachgeprüft wurden.

Es ist interessant, den Versuch zu machen, diese beiden abnorm hohen Werte an Niere und verkäster Drüse zum histologischen Befund in Beziehung zu setzen. Da ergibt sich eine Beziehung tatsächlich insofern, als nur in den verkäsenden Herden der Niere des Tieres Nr. 46

und in der Drüse des Tieres Nr. 49 die eigenartige frühzeitige Einzelverkalkung auftritt, wie ich sie oben beschrieben habe. Besonders auffallend sind die Verhältnisse bei den untersuchten Drüsen. Nur die verkalkte Drüse zeigt den hohen Goldgehalt, während die beiden anderen Drüsen mit niederem Goldgehalt keinerlei Verkalkung aufweisen.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, festzustellen, ob der hohe Goldgehalt die Folge der frühzeitigen Verkalkung ist oder ob Kalk abgelagert wird, weil sich dort so große Goldmengen finden.

Gehen wir nunmehr zur Betrachtung des menschlichen Materials über, so sei zuerst über einen Fall von goldbehandelter Lungentuberkulose berichtet. Es handelt sich um einen 37 Jahre alten Mann (S. 100/35), der wegen einer Lungenphthise mit Gold behandelt wurde und innerhalb der letzten $5^1/_2$ Wochen bis zum Tod 0,113 g Solganal B intramuskulär erhielt, also 56,5 mg metallisches Gold.

Die quantitativen Goldresultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Dabei sei hervorgehoben, daß die untersuchten Lungenherde jeweils histologisch kontrolliert worden sind.

Leber	1,5 γ
Milz	3 γ
Niere	5 γ
Hoden	Spur
Schilddrüse	kleinste Spuren
Knochen	kein Gold, Pb ++
Lungen: linke Lunge, Oberlappen, Kaverne	Spur
rechte Lunge, Oberlappen, käsige Pneumonie	Spur
linke Lunge, Oberlappen, verkäster Bezirk	Spur
linke Lunge, Unterlappen, käsige Pneumonie	Spur
rechte Lunge, Unterlappen, normal	kein Au
linker Unterlappen, normal	Spur
Bulbus	kein Au

Betrachten wir die vorliegende Tabelle, so finden wir ebenso wie bei den Versuchstieren in der Milz mehr Gold als in der Leber, die Niere enthält in diesem Fall die größte Goldmenge, wie das bei Solganalbehandlung offenbar häufig der Fall ist.

Mit Bezug auf die Lungen ergibt die Untersuchung der Einzelherde einen ganz eindeutigen Befund. Verglichen mit den anderen inneren Organen, Leber, Milz und Niere, enthält die Lunge außerordentlich wenig Gold. Die Bezeichnung „Spur" bedeutet, daß die Goldmengen so gering waren, daß sie nicht quantitativ erfaßt werden konnten. Das bedeutet, daß im g Substanz weniger als 0,01 γ Au vorhanden ist. Das Ergebnis an der Lunge ist aber noch in anderer Richtung eindeutig, daß nämlich zwischen schwerst tuberkulös veränderten und normalen Lungenherden ein Unterschied im Goldgehalt überhaupt nicht besteht.

Im folgenden sei der Versuch gemacht, zahlenmäßig festzustellen, wieviel von dem injizierten Gold in den Organen abgelagert ist. Die Organgewichte wurden bei der Sektion bestimmt und es läßt sich daher feststellen, daß die Leber von 1500 g 2,250 mg Gold, die Milz von 145 g 0,435 mg Gold, die Nieren von 270 g 1,350 mg enthielten. Zusammen enthalten diese Organe also etwa 4 mg Gold, d. h. den 14. Teil der injizierten Goldmenge.

Macht man den Versuch, den Goldgehalt der Lungen zu bestimmen, so kann das natürlich nur approximativ geschehen. Wenn wir annehmen, daß im g Lungengewebe 0,01 γ Gold enthalten sind, also die obere Grenze dessen, was wir als eine Spur bezeichnen, dann enthalten die Lungen bei einem Gewicht von 2435 g nur 24,35 γ Gold. Das ist aber nur etwa der hundertste Teil dessen, was die Leber an Gold enthält. Bei dieser Art der Berechnung wird also noch deutlicher, daß die Lunge und zwar weder das tuberkulöse noch das normale Lungengewebe in irgendeiner Beziehung vermehrt Gold aufnimmt.

Von ganz besonderer Bedeutung mußte es sein, einmal in einem Fall von tötlicher Goldvergiftung einige Organe quantitativ auf Gold zu untersuchen. Durch das große Entgegenkommen von Frl. Dozent Dr. Coronini vom Pathologischen Institut der Universität Wien war es mir möglich, Organe eines Falles von tötlicher Solganal B-Vergiftung zu untersuchen.

Der Fall wurde von Goldhammer aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Wien veröffentlicht und es wurden gewisse Schlußfolgerungen aus dem Falle gezogen, die aus noch zu erörternden Gründen einer Korrektur bedürfen. Dabei soll auf die Gründe dieses Todesfalles, auf den Wert des Solganal B hier in keiner Weise eingegangen sein, sondern nur über die Goldbefunde im Speziellen berichtet werden.

Es handelte sich um eine 47 Jahre alte Frau, die wegen einer chronischen Polyarthritis sechs Solganal B-Injektionen anstandslos vertrug, nach der siebenten ein Exanthem bekam, nach dessen Abklingen schwere medikamentös nicht beeinflußbare und zum Tode führende Durchfälle eintraten.

Aus dem Obduktionsprotokoll (Obduzent Doz. Dr. Carmen Coronini) sei nur hervorgehoben, daß eine schwere hämorrhagisch katarrhalische Enteritis des ganzen Darms, eine Dickdarmlähmung und beginnende Dünndarmlähmung, ein Ödem des Gehirns und eine parenchymatöse Entartung der Organe vorlag.

An den Organen, und zwar in Leber und Niere, wurde der Goldnachweis histochemisch nach Kurosu versucht, der Befund war jedoch in Leber und Niere ein völlig negativer. Goldhammer zitiert einen weiteren Fall von solcher tödlicher Solganalvergiftung von Konrad und Panning, sowie einen weiteren von Stern. Im ganzen aber darf die Solganal B-Vergiftung als extrem selten bezeichnet werden.

Im Falle Goldhammers hat die Patientin insgesamt 0,24 g Solganal B erhalten, was einer Menge von 120 mg metallischem Gold entspricht.

Zur Untersuchung auf Gold erhielt ich von diesem Fall Leber, Niere, Herz und Gehirn. In den beiden letzteren, dem Herzen und dem Gehirn, war der Goldbefund völlig negativ, nicht dagegen in Leber und Niere. Hier fanden sich vielmehr in

Leber (in drei verschiedenen Proben)	10 γ Au
Niere (in vier verschiedenen Proben)	150 γ Au
	160 γ Au
	135 γ Au
	140 γ Au

Die Niere würde also einen Durchschnittsgehalt von 146 γ Au aufweisen.

Es wurde nun in diesem Falle die gleiche Berechnung bezüglich des retinierten Goldes angestellt wie in dem vorigen. Während in dem vorigen Fall Leber, Niere und Milz zusammen ein Vierzehntel der injizierten Goldmenge enthielten, war hier bei der tödlichen Vergiftung die retinierte Goldmenge eine erheblich größere, auch wenn man zugrunde legt, daß in dem Fall der tötlichen Solganalvergiftung die doppelte Menge von Gold injiziert war. Wir haben für Leber und Niere, deren Größe ausdrücklich als normal bezeichnet wurde, mittlere Gewichtswerte eingesetzt und finden auf diese Weise bei einem Gewicht der Leber von 1450 g im Gesamtorgan 14,5 mg Gold, in den Nieren bei einem Gewicht von 265 g nicht weniger als 38,3 mg Gold. Zusammen enthalten also nur die Leber und die Niere 52,8 mg von den im ganzen einverleibten 120 mg Gold. Das muß aber als eine sehr hohe Goldspeicherung bezeichnet werden, wenn man noch bedenkt, daß die Milz, dieses wichtige Speicherorgan für Gold, nicht zur Analyse kam.

Wenn wir retrospektiv den Fall betrachten, so läßt sich ein histologischer Vergleich wegen einer hochgradigen Autolyse der Nieren nicht ziehen. Aber eines muß doch hervorgehoben werden. Es ist nicht unmöglich, daß die schweren Durchfälle doch mit einer akuten Schädigung und Ausscheidungsstörung durch die Nieren zusammenhängen können.

Völlig versagt hat hier der Kurosusche Goldnachweis und er mußte aus Gründen, die von Timm und uns angeführt worden sind, versagen. Da wir aber eine so große Goldmenge im Körper feststellten, lassen sich die Schlußfolgerungen Goldhammers, die eigentliche schädliche Noxe könnten durch das Gold mobilisierte Körper-eigene giftige Zerfallsprodukte sein, da der Kurosusche Goldnachweis negativ war, nicht mehr aufrechterhalten. Vielmehr muß der Fall unter die echten Goldvergiftungen eingeordnet werden, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit das Gold eine akute Nierenschädigung hervorgerufen hat.

Zum Schluß sei noch kurz berichtet über die Kupferbefunde, wie sie sich bei den Goldtieren und den goldbehandelten Menschen ergeben haben. Der Kuptergehalt der Leber bei den Goldtieren schwankte zwischen 13 und 6 γ, kann also als normal bezeichnet werden. Auch der Milzkupfer-

gehalt war mit 2—2,5 γ ein völlig normaler. Etwas höher dagegen als normal erwies sich der Kupfergehalt der Niere, der zwischen 4 und 9 γ Cu im g Feuchtsubstanz des Organs schwankte. Es ist also zum mindesten die Möglichkeit zu erörtern, daß mit der Goldausschwemmung durch die Nieren auch vermehrt Kupfer ausgeschieden wird. Der Fall von behandelter Lungentuberkulose könnte in der Richtung ebenfalls gewertet werden, da hier der Leberkupfergehalt zwischen 8 und 12 γ schwankte, der der Niere 6—8 γ Kupfer betrug, also gegenüber meinen systematischen Untersuchungen ebenfalls eine gewisse Erhöhung aufwies.

In dem Falle von tödlicher Goldvergiftung war es nur möglich, den Kupfergehalt der Leber zu analysieren, der 7—9 γ Cu betrug und also als normal zu bezeichnen ist. Selbstverständlich können aus den angeführten Kupferzahlen bindende Schlüsse nicht gezogen werden. Es schien mir aber doch wichtig, sie zu registrieren.

Nehmen wir zum Schluß noch einmal kurz Stellung zu den eingangs gegebenen Fragen, so wäre aus den experimentellen und menschlichen Goldbehandlungen das Folgende zu schließen:

Bei der Solganalbehandlung findet die Speicherung des Goldes vor allem in Leber und Milz statt, die Nierenspeicherung wechselt in ihrer Intensität. Bei einer tödlichen Solganalvergiftung enthielten die beiden Nieren allein etwa ein Drittel des gesamten injizierten metallischen Goldes.

Die Schnelligkeit der Ausscheidung wechselt individuell in hohem Maße. In einem Fall bis zum Tode $5^1/_2$ Wochen lang durchgeführter Solganal B-Behandlung waren bei der Obduktion in den Organen Leber, Niere, Milz und Lungen nicht mehr als etwa ein Vierzehntel des Goldes zurückgeblieben (die anderen Organe können vernachlässigt werden). Bei der tödlichen Solganalvergiftung in einer 4—5wöchentlichen Behandlung fanden sich von 120 mg Gold beim Tode 52,8 mg des Metalles allein in Leber und Nieren vor.

In dem jetzt untersuchten goldbehandelten Tuberkulosefall wurde mit histologischen Vergleichen eine herdförmige Untersuchung der Krankheitsherde vorgenommen. Weder bei den Tiertuberkulosen noch bei den menschlichen Tuberkulosen enthielten die tuberkulösen Herde oder Organe eine erhöhte Goldmenge, es muß im Gegenteil die Goldmenge bei dem menschlichen Tuberkulosefall in den Lungen als ausgesprochen niedrig bezeichnet werden. Eine Ausnahme machen bei Versuchstieren eigenartig verkalkte tuberkulöse Herde in Lymphknoten und Niere, die ungewöhnlich hohe Goldmengen enthielten. Es wird also in zukünftigen Fällen darauf zu achten sein, ob zwischen Verkalkungen und Goldablagerung irgendein Parallelismus besteht.

Daß das Gold ebenso wie das Blei in Kalkherden und im Knochen des Körpers abgelagert wird, ist unwahrscheinlich, da in unseren Beobachtungen der Knochen die normale Menge von Blei, aber kein Gold enthielt.

Die Untersuchungen bei einem tödlichen Fall von Solganalvergiftung, die mit der histochemischen Goldnachweismethode von Kurosu durchgeführt wurden, ergaben einen negativen Befund an Leber und Nieren, die in Wirklichkeit — insbesondere die Nieren — große Mengen Gold enthielten. Derartige histochemische Methoden müssen also, insbesondere nach Bekanntgabe der spektrographischen Methodik, als völlig wertlos und überflüssig bezeichnet werden. Für bestimmte Fragestellungen der Ablagerung kommt für den Nachweis nur die von Timm angegebene Methode am optisch-leeren Schnitt, für die qualitative und quantitative Analyse an kleinen Gewebsstücken nur die spektrographische Methode nach Wa. und We. Gerlach in Frage.

Zusammenfassung.

1. Bei Solganal-B-Behandlung an tuberkulösen Menschen und Tieren speichern vor allem Leber und Milz Gold, die Nieren in wechselnder Menge.

2. Die Schnelligkeit der Ausscheidung wechselt individuell in weiten Grenzen.

3. Weder bei menschlichen noch bei tierischen experimentellen Tuberkulosen enthalten die tuberkulösen Herde erhöhte Goldmengen gegenüber dem übrigen Organ. Es wurde im Gegenteil in Krankheitsherden bei menschlicher Tuberkulose ein ausgesprochen niedriger Goldwert festgestellt.

4. Bei Versuchstieren mit eigenartiger Einzelzellverkalkung in tuberkulösen Herden wurde in zwei Fällen im Bereich der kranken verkalkten Herde ein ganz ungewöhnlich hoher Goldgehalt gefunden.

5. Die histochemischen Goldnachweismethoden nach Christeller und Kurosu sind völlig wertlos. Für den Nachweis der feineren geweblichen Lokalisation des Goldes kommt nur die von Timm ausgearbeitete, für die qualitative und quantitative Analyse an kleinen Gewebsstücken nur die spektrographische Methode nach Wa. und We. Gerlach in Frage.

Literatur.

Christeller: Verh. d. dtsch. Pathol. Ges. 1927. — Gallinal: Z. f. Tuberkulose **48** (1927). - Gerlach, Wa. u. We.: Die chemische Spektralanalyse, 2. Teil. Leipzig, L. Voss, 1933. — Gerlach, Wa. u. We.: Virchows Arch. **282** (1931). — Gerlach, We., Ruthardt u. Prüsener: Zieglers Beitr. **91** (1933). — Goldhammer: Med. Klin. 1935, S. 645. — Henius u. Weiler: Biochem. Z. **214** (1929). — Kurosu: Z. f. exper. Med. **57** (1927). — Pagel: Krankheitsforschung **3** (1926). - Ruthardt: Virchows Arch. **294** (1934). — Schlossmann: Gold. Handb. d. exper. Pharm., herausgegeben von Heubner, **3**, III. Teil, Julius Springer 1934. — Timm: Zellmikrochemie und Schwermetallgifte, Leipzig 1932. — Weise u. Jakobsohn: zitiert nach Schlossmann.

Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie und dem Hygienischen Institut der Universität Breslau.

Studien zur Chemotherapie der Tuberkulose.

V. Mitteilung: Über den Silicylricinolsäureäthylester[1].

Von

Erich Hesse, Gertrud Meissner, Marga Sebelin und **Hermann Müller.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. VII. 1935.)

Der Versuch, das Silicium bzw. seine Verbindungen dem kranken Menschen nutzbar zu machen, geht auf Kobert[2] zurück, der wohl als erster bewußt kieselsäurehaltige Kost, Brunnen und Tees bei tuberkulösen Affektionen empfohlen hat. Später wurden chemisch reine Kieselsäurepräparate in die Therapie eingeführt. In welchem Umfange diese Stoffe resorbiert und retiniert werden, welche Giftigkeit und welche Heilwirkungen sie besitzen, hat man in zahlreichen Arbeiten untersucht.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Siliciumderivate bei oraler Darreichung ziemlich ungiftig sind; bei parenteraler dagegen können sie nicht selten Schädigungen hervorrufen. So beobachteten Gye und Purdy[3] bei Mäusen cirrhotische Veränderungen in der Leber und in der Darmwand. Murata und Yoshikawa[4] stellten außerdem noch eine Amyloidose in schiedenen Organen fest.

Die Resorptionsgröße der Kieselsäurepräparate durch den Darm ist bei den einzelnen Verbindungen verschieden. Exakte, zahlenmäßige Angaben fehlen. Immerhin geben die vorliegenden Harnanalysen einen Anhaltspunkt über den Umfang der Mindestresorption der Präparate. Nach Zuckmayer[5] werden von frisch hergestellter kolloidaler Kieselsäure 60—70% innerhalb von 24 Stunden mit dem Harn entfernt, von kieselsäurehaltigen Tees beträgt die Siliciumdioxydausscheidung im Harn etwa die Hälfte der zugeführten Menge. Bei anderen Siliciumverbindungen kann sich die Eliminierung der Stoffe durch die Niere über Tage hinziehen.

Über die Retention der Kieselsäure gehen die Meinungen auseinander. Breest[6] fand nach 15tägiger Fütterung von 5—6 mg reiner Kieselsäure pro die bei Mäusen keine nennenswerte Speicherung des Minerals. Dagegen

---

[1] Die Versuche wurden in den Jahren 1931—1933 ausgeführt. Ihre Publikation erfolgt jetzt, nachdem der Ester klinisch ausreichend geprüft worden ist. Er kommt unter dem Namen „Silogran-Gödecke" in den Handel. [2] Kobert: Über kieselsäurehaltige Heilmittel, insonderheit bei Tuberkulose, Rostock 1918. — [3] British J. of exp. Path. **3**, 86 (1922); **5**, 238 (1924). — [4] Virchows Arch. f. Pathol. Anat. u. Physiol. **264**, 587 (1927). — [5] Therapie der Gegenwart **22**, 344 (1920). — [6] Biochem. Z. **108**, 309 (1920).

haben Riesser und Kindt[7] an Selbstversuchen mit Natriumsilikat und Kochmann[8] an Ratten mit kolloidaler Kieselsäure gezeigt, daß ein recht erheblicher Teil der Stoffe retiniert wird. Eine Zunahme des Kieselsäurespiegels im Blute ist von Kraut[9] nachgewiesen worden. Die Kieselsäurekonzentration erreichte besonders nach Inhalation von Orthokieselsäuretetraglykolester so hohe Werte, daß man an eine Mobilisierung des Organsiliciums denken muß.

Therapeutisch wurden die Siliciumverbindungen vor allem bei der Tuberkulose empfohlen. Wenn wir von den klinischen Arbeiten absehen, aus denen sich unter Berücksichtigung des vielgestaltigen Verlaufs der menschlichen Tuberkulose nur schwer ein einwandfreies Urteil über die Heilwirkung gewinnen läßt, so ist im Experiment jedenfalls von Kahle[10] der exakte Nachweis geführt worden, daß eine Überfütterung tuberkulöser Meerschweinchen mit Orthokieselsäureglykolester bindegewebige Neubildungen und damit Anzeichen einer Heilwirkung an den Tuberkeln hervorruft. In den abgekapselten Herden bleiben aber die Tuberkelbazillen virulent, eine Ausheilung tritt nicht ein.

Die bisher verwandten Präparate stellen zumeist wasserlösliche, kolloidale oder kolloidales Siliciumdioxyd abspaltende Verbindungen dar. Unsere Versuche führten wir mit einem lipoidlöslichen Kieselsäurederivat durch, dem Silicylricinolsäureäthylester, den H. P. Kaufmann-Münster synthetisiert und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat. Man gewinnt aus Siliciumtetrachlorid und Ricinolsäureäthylester folgende Verbindung:

$$Si\left[\begin{array}{l}(CH_2)_5 . CH_3\\ |\\ OHC . CH_2 . CH = CH . (CH_2)_7 . COO . C_2H_5\end{array}\right]_4.$$

Sie stellt ein dickflüssiges, in Wasser unlösliches, in organischen Lösungsmitteln leicht lösbares, fast farbloses Öl dar.

In mehreren Versuchsreihen haben wir die allgemeine Verträglichkeit des Esters, seine Resorptions- und Retentionsgröße an Menschen und Tieren und seine Heilwirkungen gegenüber der experimentellen Tiertuberkulose untersucht.

I. Resorption und Retention des Silicylricinolsäureäthylesters.

Peroral vertrugen Kaninchen und Hunde täglich 5 ccm Silicylricinolsäureäthylester/kg während 6—8 aufeinanderfolgenden Tagen. Das Körpergewicht und die Temperatur blieben während dieser Zeit unbeeinflußt. Im Harn, der täglich auf Eiweiß und Zucker untersucht wurde, traten keine pathologischen Bestandteile auf. Kleinere Dosen, 0,5 bis 1,0 ccm/kg oral pro die, wurden von ausgewachsenen wie von jungen

[7] Z. f. physiol. Chem. **174**, 40 (1928). — [8] Biochem. Z. **223**, 228, 231, 243 (1930). — [9] Z. f. physiol. Chem. **194**, 81 (1931). — [10] Beitr. z. Kl. d. Tbc. **47**, 296 (1921); Münch. med. Wschr. **14**, 753 (1914).

Kaninchen für die Dauer von 3—4 Monaten gut vertragen. Bei den jungen, mit dem Ester behandelten Kaninchen stieg ebenso wie bei den Kontrollen (Tieren des gleichen Wurfes) das Körpergewicht von 300—400 g auf 1,7—2,2 kg an. Wachstumsstörungen wurden hierbei nicht beobachtet. Mäuse scheinen wenig empfindlich zu sein, denn wir konnten diesen Tieren 4 Wochen lang täglich 70 ccm/kg Tier oral geben. Der Mensch verträgt den Ester tee- und eßlöffelweise mehrmals täglich über viele Monate lang.

Auch nach percutaner Zufuhr traten keinerlei Schädigungen auf; so haben wir gesunden Menschen 4 Tage lang 10 ccm Ester in die Brust-, Bauch-, Rücken-, Arm- und Beinhaut eingerieben, ohne irgendwelche Nebenerscheinungen. Für den Hund gilt dasselbe.

Bei der intramuskulären Injektion sind die Reizerscheinungen gering. Wir gaben im allgemeinen 0,1—0,5 ccm Ester parenteral.

Daraus geht hervor, daß der Ester oral und percutan gut vertragen wird. Für therapeutische Zwecke käme vielleicht noch die intramuskuläre Darreichung in Frage.

Um die Resorptionsgröße des Präparats zu bestimmen, haben wir eine Methode benutzt, die Hesse[11] früher bei ähnlichen Untersuchungen über die Kalksalze angewendet hat: Hunde erhalten mit der Schlundsonde den Ester, dann werden in Narkose Dünndarmende und Oesophagus unterbunden; 24 Stunden später werden die Tiere entblutet, der Magen-darminhalt gesammelt, getrocknet und auf den Gehalt an Kieselsäure analysiert. Um festzustellen, daß bei der Gewinnung des Darminhaltes in den Krypten der Darmwand keine nennenswerten Mengen Ester zurückbleiben, haben wir in einigen Fällen die ganze Magen-Darmwand getrocknet und aufgearbeitet. — Die Kieselsäurebestimmung führten wir nach dem Verfahren von Kindt[12] durch. Diese Methode beruht auf dem Prinzip, daß nach geeigneter Veraschung des Materials die Sulfatasche bis zur Gewichtskonstanz geglüht und dann mit Flußsäure ebenfalls bis zur Gewichtskonstanz abgeraucht wird. Aus der Differenz der konstanten Gewichte läßt sich die vorhandene Menge Siliciumdioxyd berechnen. Zur Methodik möchten wir bemerken, daß sich Harn- und Organmaterial gut analysieren lassen. Schwierigkeiten treten bei der Verarbeitung von Kot auf, da sich bei den Kotaschen manchmal nur sehr schwer Gewichtskonstanz erzielen läßt.

Tabelle 1 gibt die Resorptionsgrößen für den Silicylricinolsäureäthylester und Natriumsilicat (pur. Merck) wieder.

Bei den Kontrolltieren fanden wir durchschnittlich 0,014 g SiO_2 im Magen-Darminhalt. Unter Berücksichtigung dieses Leerwertes wurden von dem Ester 40, 45 und 79, durchschnittlich also 55% resorbiert, von dem Natriumsilikat 17, 55 und 57, im Durchschnitt 44% aufgenommen. Die Resorptionsgröße des wasserunlöslichen Esters durch den Magen-

[11] Arch. f. exper. Path. **146**, 173 (1929). — [12] Z. f. physiol. Chem. **174**, 28 (1928).

Tabelle 1. Resorptionsversuche.

Die Kontrollen erhielten 3 g Gummi arabicum oral, die übrigen Tiere die Siliciumverbindungen in einer gleichen Gummilösung. Nach der Fütterung Unterbindung des Oesophagus und des Dünndarmendes in Narkose. Tötung der Tiere 24 Stunden später.

Hund Gewicht in kg	Präparat	Zugeführte Menge berechnet auf SiO_2 in g	SiO_2 in g insgesamt gefunden	
			im Magen-darminhalt	in der Magen-darmwand
14,0	—	—	0,020	θ
16,7	—	—	0,021	θ
8,9	—	—	θ	0,005
21,0	Silicylricinol-säureäthyl-ester	1,060	0,239	θ
7,2		0,382	0,226	θ
7,8		0,413	0,262	0,009
12,2	Natrium-silicat	0,710	0,630	θ
5,6		0,331	0,156	θ
6,0		0,355	0,163	0,017

Tabelle 2. Ausscheidungsversuche bei oraler Darreichung.

Hund, Gewicht 5,6 kg.

	Harnmenge in ccm	SiO_2 in g im Harn	SiO_2 in g im Kot
Vorperiode.			
1. und 2. Tag	706	0,025	0,208
3. „ 4. „	1000	0,031	
Hauptperiode. 10 ccm Silicylricinolsäureäthylester, entsprechend 0,450 g SiO_2 in Gummilösung, täglich oral.			
5. und 6. Tag	1345	0,020	1,315
7. „ 8. „	1110	0,047	
Nachperiode.			
9. und 10. Tag	1100	0,032	0,381
11. „ 12. „	1240	0,029	
Hund, Gewicht 8,8 kg.			
Vorperiode.			
1. und 2. Tag	845	0,062	—
3. „ 4. „	1100	0,046	
Hauptperiode. 0,94 g Natriumsilicat in Gummisuspension, entsprechend 0,496 g SiO_2, täglich oral.			
5. und 6. Tag	840	0,128	—
7. „ 8. „	1085	0,166	
Nachperiode.			
9. und 10. Tag	1530	0,112	—
11. „ 12. „	1425	0,107	

Darmkanal des Hundes entspricht ungefähr der des wasserlöslichen Natriumsilikats.

Es erhoben sich nun die Fragen, ob der Ester auch parenteral durch die Haut oder das subcutane Zellgewebe zur Aufnahme gelangt, und auf welchem Wege er aus dem Organismus entfernt wird. Dazu wurden eine Reihe von Bilanzversuchen angestellt. Die Abgrenzung des Kotes erfolgte mit Carmin. Von den 10 durchgeführten Versuchen geben wir nur einige wieder, die die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse klarlegen.

Siehe Tabelle 2, 3 und 4.

Der oral aufgenommene Ester verläßt im Gegensatz zum Natriumsilikat nicht durch die Niere, sondern vorwiegend durch den Darm den Körper (Tabelle 2).

Bei der subcutanen Injektion des Esters sehen wir gleichfalls keine Ausscheidung durch den Harn, dagegen eine allmählich zunehmende Eliminierung mit dem Kot (Tabelle 3).

Tabelle 3. Ausscheidungsversuche bei subcutaner Darreichung. Hund, Gewicht 7,8 kg.

	Harnmenge in ccm	SiO_2 in g im Harn	SiO_2 in g im Kot
Vorperiode.			
1. und 2. Tag	1415	0,046	0,221
3. „ 4. „	1265	0,035	
Hauptperiode. 3,85 ccm Silicylricinolsäureäthylester, entsprechend 0,173 g SiO_2, täglich subcutan.			
5. und 6. Tag	1255	0,027	0,289
7. „ 8. „	1330	0,038	
Nachperiode.			
9. und 10. Tag	1420	0,036	0,358
11. „ 12. „	1095	0,032	

Wird der Ester intramuskulär injiziert, so steigt die Menge der im Harn ausgeschiedenen Kieselsäure beträchtlich an. Daß hierbei eine Mobilisierung der Organkieselsäure im Sinne von Kraut mit eine Rolle spielt, möchten wir vermuten, weil etwas mehr SiO_2 eliminiert wurde, als injiziert war. Die Ausscheidungswege des Kieselsäureesters scheinen abhängig zu sein von der Applikationsart (Tabelle 4). Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Ursache hierfür genauer zu studieren.

Retiniert wird der Silicylricinolsäureäthylester von gesunden Mäusen nicht. Wir fütterten 15 g schwere Mäuse 4 Wochen lang mit insgesamt 2,0 bzw. 3,2 ccm Ester pro Tier. Am Ende der Fütterungsperiode wurden die Tiere mit Leuchtgas getötet, der Magen-Darminhalt und das Fell entfernt, der Rest getrocknet und analysiert.

Die Tiere zeigten gegenüber den Kontrollgruppen keine Veränderung ihres Körpergewichtes. Der Kieselsäuregehalt der Asche war absolut und prozentual bei den Kontroll- und Estertieren annähernd der gleiche (Tabelle 5).

Tabelle 4. Ausscheidungsversuche bei intramuskulärer Darreichung.

Hund, Gewicht 9,48 kg.

	Harnmenge in ccm	SiO_2 in g im Harn
Vorperiode.		
1. und 2. Tag	1360	0,077
Hauptperiode. 0,5 ccm Silicylricinolsäureäthylester, entsprechend 0,023 g SiO_2, täglich intramuskulär.		
3. und 4. Tag	2080	0,183
5. „ 6. „	1790	0,103
Nachperiode.		
7. und 8. Tag	1600	0,055
9. „ 10. „	1750	0,065

Tabelle 5. Retentionsversuche an Mäusen nach oraler Darreichung. Gruppen zu je drei Mäusen vom Anfangsgewicht 15 g erhalten täglich 10 g Hafer, 10 ccm Milch und 2,5 g Brot. Der Silicylricinolsäureäthylester wird mit trockenem Brot verrieben und täglich als Zusatzfutter gegeben.

Zufuhr von Silicylricinolsäureäthylester in ccm im Laufe von 4 Wochen	Gewicht des Trockenrückstandes in g pro Gruppe nach Entfernung des Felles und Magendarminhaltes	SiO_2-Gehalt des Trockenrückstandes in g	SiO_2-Gehalt des Trockenrückstandes in g%
—	12,5	0,029	0,23
—	10,0	0,021	0,21
6,0	15,2	0,041	0,27
10,0	10,5	0,032	0,30

Im Zusammenhang damit sei bemerkt, daß bei Hunden, denen wir 80 ccm Ester im Laufe von 8 Tagen in die rasierte Bauchhaut eingerieben haben, im Blute und auch im Nierenfett keine Zunahme von Siliciumdioxyd gegenüber den Kontrollen gefunden wurde. Das Nierenfett von Hunden enthält normalerweise 2—10 mg% SiO_2, das Blutfett 0,1—0,4 mg%. Die mit Ester behandelten Tiere enthielten im Nierenfett 6—7 mg%, im Blutfett 0,1—0,2 mg% SiO_2.

Wir fassen zusammen:

Der Silicylricinolsäureäthylester wird vom Magen-Darmkanal des Hundes zu etwa 55% resorbiert. Seine Ausscheidung erfolgt nach oraler und subcutaner Zufuhr vorwiegend durch den Darm, nach intramuskulärer durch die Niere. Eine Retention des Kieselsäurepräparates ist bei gesunden Tieren (Mäusen) nicht festzustellen.

II. Die Wirkung des Silicylricinolsäureäthylesters bei tuberkulösen Tieren und seine Speicherung in den Organen kranker Tiere.

Zur Untersuchung der Heilwirkung des Esters auf die experimentelle Tiertuberkulose wurden männliche Kaninchen im Gewicht von 2,0—2,5 kg verwendet. Sie erhielten zur Immunisierung 0,01 mg Tuberkelbazillen vom Typus humanus, 1 Stunde auf 100° erhitzt, intratestikulär. Infiziert wurde 4 Wochen später mit 0,1 mg Tuberkelbazillen einer 3 Wochen alten Glycerinkartoffelkultur vom Typus bovinus 1 intravenös (Kultur in Natriumoxalat verrieben nach Blumenberg[13]). In dieser Menge sind etwa 30—50 Millionen Bazillen enthalten.

Die Kaninchen erkranken, wie wir schon in früheren Versuchen beobachtet haben (Meissner und Hesse[14]), an einer subpleural beginnenden, langsam verlaufenden Lungentuberkulose, die sich allmählich nach dem Hilus zu ausbreitet. 4 Wochen nach der Infektion werden die tuberkulösen Herde als miliare, glasige Knötchen sichtbar und sind nach weiteren 8 Wochen zu kleinerbsengroßen, im Zentrum verkästen Tuberkeln zusammengeflossen. Bei einem Teil der Tiere entstehen etwa 20 Wochen nach der Infektion kleine, mehr oder weniger glattwandige Kavernen. In weit geringerem Umfange sind die Nieren von der Erkrankung befallen; die Leber zeigt makroskopisch nur ganz selten tuberkulöse Veränderungen.

Nicht alle Kaninchen reagieren gleichmäßig. Sogenannte Russen oder Schwarzlokaninchen, eine kurzhaarige, schwarze Rasse mit gelben Spitzen an den Pfoten und an den kurzen Ohren, besitzen eine hochgradige Resistenz gegenüber der von uns gewählten Infektionsdosis. Obwohl solche Tiere zu den Versuchen mit Kieselsäureester nicht verwendet wurden, waren die Unterschiede in der Ausbreitung der Lungentuberkulose bei gewöhnlichen Kaninchen ohne bestimmte Rassenmerkmale noch so groß, daß immer nur Versuche an mehreren Tierserien ein einwandfreies Urteil über die Hemmungswirkung einer Substanz erlauben.

Histologisch dagegen zeigen die Lungen in den einzelnen Krankheitsstadien ziemlich konstante Bilder. Bis zu 3 Monaten nach der Infektion treten kaum Bindegewebsneubildungen an den Tuberkeln auf. Später findet man in einzelnen Fällen aus zarten Fasern bestehendes Bindegewebe, das jedoch nur selten zirkulär um die tuberkulösen Herde angeordnet ist. Die Kavernenwandungen zeigen, besonders an der Pleura, stärker ausgebildete Bindegewebsschichten. 28 Wochen nach der Infektion kann ein Teil der Herde zirkulär abgekapselt sein; die Bindegewebsschichten sind jedoch immer schmal und zartfaserig. Manche Kaninchen haben auch 28 Wochen nach der Infektion keine Spur von Bindegewebe um die Tuberkel. Vgl. Abb. 1 und 3.

Die Behandlung mit dem Silicylricinolsäureäthylester wurde in mehreren Versuchen zu je 7—9 Kaninchen 8, 8, 15 und 24 Wochen lang

[13] Z. f. Tbc. **51**, 417 (1928). — [14] Arch. f. exper. Path. **159**, 687 (1931).

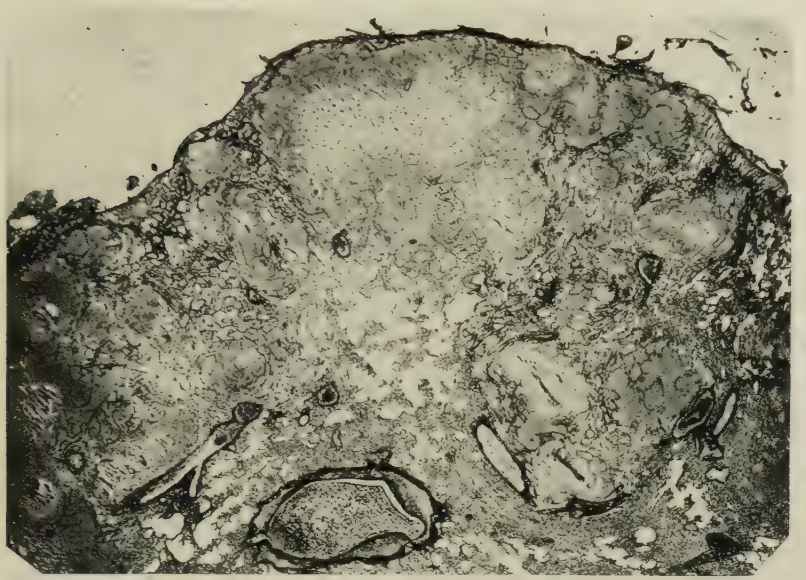


Abb. 1. Kontrollkaninchen, getötet 19 Wochen nach der Infektion. Tuberkel ohne Bindegewebe.

Abb. 2. Kaninchen, getötet 19 Wochen nach der Infektion, 15 Wochen mit Silicylricinolsäureäthylester behandelt (1 ccm pro die). Tuberkel mit breitem Bindegewebe abgekapselt.

Abb. 1 u. 2. Lungenschnitte: Färbung van Gieson ohne Kernfärbung. Bindegewebe im Photogramm schwarz. Vergrößerung 22fach.

durchgeführt. Stets diente die gleiche Zahl von Tieren als Kontrollen. Mit der Darreichung des Esters wurde 4 Wochen nach der Infektion begonnen, und zwar gaben wir oral 5mal wöchentlich 1 ccm Ester pro Tier, so daß das einzelne Kaninchen je nach der Dauer des Versuchs im ganzen 40—120 ccm Ester erhielt.

Die Ausbreitung der Tuberkulose in den Lungen bot makroskopisch bei den Kontrollen und Estertieren keine Unterschiede. Histologisch dagegen fanden wir, daß sich nach 8wöchentlicher Behandlung zarte, zirkulär verlaufende Bindegewebsfasern um die tuberkulösen Herde gebildet hatten. Gibt man den Ester 15 Wochen hindurch, so werden die Bindegewebsschichten breiter und die Abkapselungen deutlicher. In erheblich verstärktem Maße sind die Bindegewebsneubildungen bei den Tieren zu beobachten, denen der Ester 24 Wochen hindurch gegeben wird. Die Kavernen sind dann meist starr, glattwandig und gelegentlich ohne Inhalt (gereinigte Kaverne). Vgl. Abb. 2 und 4.

Einzelheiten über die Ergebnisse der Versuche, in denen die Esterzufuhr 15 bzw. 24 Wochen durchgeführt war, zeigen die Tabellen 6 und 7.

Wir möchten ausdrücklich bemerken, daß in Versuchen mit geringerer Dosierung des Esters bei subcutaner sowohl wie bei intramuskulärer Darreichung keine vermehrte Bindegewebsneubildung auftrat.

Wenn auch bei den behandelten Tieren untereinander ebenso wie bei den Kontrollen Unterschiede in der Stärke der Bindegewebsneubildung bestehen, und wenn auch in der Versuchszeit die Tuberkulose nicht völlig ausgeheilt ist, so ergibt sich zweifellos, daß die Behandlung mit dem Silicylricinolsäureäthylester zu einer recht erheblichen Bindegewebsneubildung um die Tuberkel führt, die bei genügend langer Zeit eine vollkommene und breite Abkapselung der tuberkulösen Herde zur Folge hat. Dieser Befund deutet unseres Erachtens auf eine fortschreitende Heilung der tuberkulösen Infektion hin. Damit in Einklang steht die Beobachtung, daß von 14 Kontrollen (Tabelle 6 und 7) 6 Tiere vor Abschluß der Versuche an einer schweren Organtuberkulose zugrunde gingen, während von 14 Estertieren nur eines vorzeitig starb. Die Ausbreitung der tuberkulösen Herde war jedoch bei behandelten und unbehandelten Tieren, wie oben erwähnt, die gleiche.

An nicht immunisierten tuberkulösen Kaninchen ist der Silicylricinolsäureäthylester wirkungslos, offenbar weil die allergische Lage solcher Tiere einen Heilungsvorgang im Sinne einer Cirrhose nicht ermöglicht.

Auch ist darauf hinzuweisen, daß andere Kieselsäureester, z. B. der Silicylglykolsäureäthylester, der Silicylmilchsäureäthylester trotz ihres hohen Kieselsäuregehaltes (bis etwa 13% SiO_2) am immunisierten tuberkulösen Kaninchen versagten. Der Grund hierfür liegt offenbar in der bei weitem geringeren Lipoidlöslichkeit dieser Kieselsäureverbindungen gegenüber dem Silicylricinolsäureäthylester.

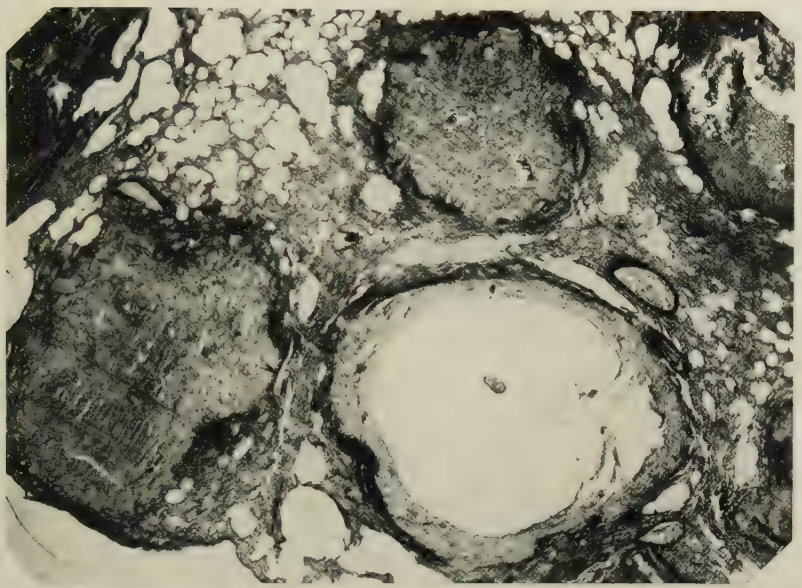


Abb. 3. Kontrollkaninchen, gestorben 26 Wochen nach der Infektion. Tuberkel von zarten Bindegewebsfasern umgeben.

Abb. 4. Kaninchen, getötet 28 Wochen nach der Infektion. 24 Wochen mit Silicylricinolsäureäthylester behandelt. (1 ccm pro die). Tuberkel mit ganz breitem Bindegewebe abgekapselt.

Abb. 3 u. 4. Lungenschnitte: Färbung van Gieson ohne Kernfärbung. Bindegewebe im Photogramm schwarz. Vergrößerung 22 fach.

Tabelle 6. Tuberkulöse Kaninchen, 15 Wochen behandelt mit Silicylricinolsäureäthylester.

16. I. 1932: Immunisierung mit 0,01 mg Tbc.-Stamm hum. 20, 1 Stunde 100°, intratesticulär. 13. II. 1932: Infektion mit 0,1 mg Tbc.-Stamm Bovinus I, intravenös. 14. III.—22. VI. 1932: Behandlung mit 64—72 ccm Ester oral. 24. VI. 1932: Tötung der Tiere.

Lfd. Nr.	Tage nach der Infektion getötet bzw. gestorben	Die Lungen zeigen	
		makroskopisch	histologisch
		a) Behandelte Tiere.	
1	118 gestorben	Mittelschwere Tbc. mit wenigen kleinen Kavernen.	Um die Kavernen und um die Käseherde herum laufen zirkulär breite Bindegewebsschichten.
2	132 getötet	Schwere Tbc. mit mehreren großen und kleinen Kavernen.	Die Kavernen sind nach der Pleuraseite zu von dichtem, breitem Bindegewebe umgeben, nach der Innenseite der Lungen zu zeigen sie nur zarte Bindegewebsfasern, ebenso wie die Herde im Innern der Lunge nur teilweise zartes Bindegewebe aufweisen.
3	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Alle Herde sind scharf und zirkulär von ziemlich dichten, aber schmalen Bindegewebsschichten umgeben.
4	132 getötet	Schwere Tbc., zwei ganz große, viel kleine Kavernen.	Breite, dichtfaserige Bindegewebsschichten umgeben zirkulär fast alle Herde.
5	132 getötet	Schwere Tbc., einzelne mittelgroße, viel kleine Kavernen.	Die Kavernen sind zirkulär von ziemlich breiten Bindegewebsschichten umgeben, die Herde im Innern zeigen reichlich in den Trennungsschichten liegendes, nicht immer ganz zirkuläres Bindegewebe.
6	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Ein Herd ist zirkulär mit ziemlich breitem Bindegewebe umgeben, die übrigen Herde fast zirkulär mit zarten Fasern.
7	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Zarte Bindegewebsfasern, die die Herde nur zum Teil zirkulär umgeben.
		b) Unbehandelte Kontrollen.	
1	45 gestorben	Schwere Tbc., keine Kavernen.	Kein Bindegewebe.
2	93 gestorben	Schwere Tbc., viel kleine Kavernen.	Zarte Bindegewebszüge, die sowohl kleine Käseherde wie große Kavernen nicht zirkulär, sondern immer nur stellenweise umgeben.

Schwere Tbc. = die ganze Lunge bedeckt von großen Paketen konfluierender Herde.
Mittelschwere Tbc. = nur wenige konfluierende Partien, die besonders an den Randpartien sitzen, im übrigen Teil der Lunge nur einzelne und weitstehende Herde.
Leichte Tbc. = wenige, isolierte Herde, höchstens gelegentlich an der Spitze der Unterlappen ein kleines konfluierendes Paket.

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Tage nach der Infektion getötet bzw. gestorben	Die Lungen zeigen	
		makroskopisch	histologisch
3	106 gestorben	Schwere Tbc., eine große, viel kleine Kavernen.	Nur vereinzelt zirkuläres, meist faserig-zartes Bindegewebe. Über der Pleuraseite einer Kaverne dichte Bindegewebsschichten.
4	127 gestorben	Mittelschwere Tbc., einige kleinere Kavernen.	Um eine Kaverne zirkulär verlaufendes zartes, nur an der Pleuraseite ziemlich dichtes Bindegewebe.
5	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Ganz zarte, nicht zirkuläre Bindegewebsfasern.
6	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Kein Bindegewebe.
7	132 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Zarte Bindegewebszüge, die gelegentlich einen kleinen Herd zirkulär, größere Herde immer nur stellenweise umgeben.

Tabelle 7. 24 Wochen Behandlung von tuberkulösen Kaninchen mit Silicylricinolsäureäthylester.

16. I. 1932: Immunisierung mit 0,01 mg Tbc.-Stamm hum. 20, 1 Stunde 100°, intratesticulär. 13. II. 1932: Infektion mit 0,1 mg Tbc.-Stamm bovinus 1 intravenös. 14. III.—26. VIII. 1932: Behandlung mit 116 ccm Ester oral. 29. VIII. 1932: Tötung der Tiere.

Lfd. Nr.	Tage nach der Infektion getötet bzw. gestorben	Die Lungen zeigen	
		makroskopisch	histologisch
	a) Behandelte Tiere.		
1	196 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Herd an der Spitze des Unterlappens ist schmal abgekapselt, eine gereinigte Kaverne hat wenig Bindegewebe.
2	196 getötet	Leichte Tbc., wenige kleine Kavernen.	Kaverne und einige kleine Herde sind zirkulär mit zartem Bindegewebe leicht abgekapselt.
3	196 getötet	Leichte Tbc., einige kleine Kavernen.	Die Herde sind fast alle zirkulär, aber ziemlich schmal und mit zarten Bindegewebsfasern abgekapselt.
4	196 getötet	Leichte Tbc., eine gereinigte, eine käsige Kaverne.	Die gereinigte Kaverne ist mit schmalem Bindegwebe und vielen Gefäßen in der Wand, die andere mit breitem Bindegewebe zirkulär abgekapselt.
5	196 getötet	Leichte Tbc., zwei sehr gut abgekapselte, gestielte Kavernen.	Die Kavernen und die übrigen kleinen Herde sind mit breitem Bindegewebe abgekapselt.
6	196 getötet	Schwere Tbc., viel mittelgroße und große glattwandige Kavernen, zum Teil sklerosiert.	Alle Herde sind in breiten Bändern mit dichtfaserigem Bindegewebe abgekapselt.

Tabelle 7 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Tage nach der Infektion getötet bzw. gestorben	Die Lungen zeigen	
		makroskopisch	histologisch
7	196 getötet	Schwere Tbc., eine gereinigte, andere mittelgroße glattwandige Kavernen in sklerosiertem Gewebe.	Alle Herde sind mit breiten und dichten Bindegewebsbändern abgekapselt.
		b) Unbehandelte Tiere.	
1	138 gestorben	Mittelschwere Tbc., keine Kavernen.	Ein Teil der Herde ist zirkulär in zarten Fasern, zum Teil schmal, zum Teil breiter abgekapselt.
2	184 gestorben	Mittelschwere Tbc., einige kleinere Kavernen.	Ein Teil der Herde ist zirkulär mit zartfaserigem Bindegewebe abgekapselt.
3	196 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Ganz selten ein Herd in zarten Fasern zirkulär abgekapselt, sonst kein zirkuläres Bindegewebe.
4	196 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Kein Bindegewebe.
5	196 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Kein Bindegewebe.
6	196 getötet	Leichte Tbc., keine Kavernen.	Ein Herd zeigt feines, fast zirkuläres Bindegewebe.
7	196 getötet	Schwere Tbc., mehrere kleinere, wenig gereinigte Kavernen.	Eine Kaverne ist schmal, aber zirkulär abgekapselt. Die kleinen Herde sind meist nicht zirkulär, einige jedoch ziemlich breit abgekapselt.

Tabelle 8.

Kieselsäuregehalt der Lungen und Lebern unbehandelter und 15 Wochen lang mit Silicylricinolsäureäthylester behandelter Kaninchen.

	Lunge		Leber	
	Trockengewicht in g	SiO_2-Gehalt in %	Trockengewicht in g	SiO_2-Gehalt in %
Kontrollen	4,0	0,02	20,0	0,04
	2,5	0,03	22,7	0,04
	5,8	0,01	17,5	0,03
	3,6	0,03	13,6	0,07
	17,5	0,02	12,7	0,01
	13,6	0,03	20,8	0,03
	16,9	0,03	25,9	0,02
Durchschnitt:		0,02		0,03
Behandelt mit Silicylricinolsäureäthylester			16,2	0,03
	3,0	0,02	24,7	0,02
	5,9	0,03	26,6	0,02
	9,3	0,03	21,2	0,01
	11,8	0,03	21,2	0,01
	12,0	0,02	18,7	0,04
	24,7	0,02	27,1	0,03
Durchschnitt:		0,03		0,02

Es erhob sich nun die Frage, ob die Bindegewebsneubildungen in der Lunge auf eine Kieselsäurespeicherung zurückzuführen sind. Dies war wenig wahrscheinlich, weil wir bei gesunden Mäusen eine Ablagerung von Silicium im Organismus nicht hatten feststellen können.

Die Analysen von 24 tuberkulösen Kontrollen ergaben im Durchschnitt einen Gehalt von 0,02% SiO_2, berechnet auf das Trockengewicht, während 21 Lungen von Kaninchen, die im Laufe von 8—15 Wochen 3—72 ccm Silicylricinolsäureäthylester oral erhalten hatten, durchschnittlich 0,03% SiO_2 enthielten. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse eines unserer Versuche wiedergegeben. Wie in der Lunge sind auch in der Leber bei behandelten und unbehandelten Tieren keine Unterschiede im Kieselsäuregehalt erkennbar. Wir fanden 0,02% bzw. 0,03% SiO_2. Daraus geht hervor, daß die Bindegewebsneubildungen nicht auf einer Kieselsäureretention beruhen können.

Zusammenfassung.

Eine genügend lange und ausreichende Zufuhr von Silicylricinolsäureäthylester führt bei immunisierten tuberkulösen Kaninchen in den Lungen zu bindegewebigen Neubildungen und Abkapselungen der tuberkulösen Herde. Diese Veränderungen sind im Sinne einer beginnenden Heilung zu deuten. Eine Speicherung von Kieselsäure tritt in den kranken Lungen nicht ein.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg.

Schilddrüse, Lipase und Katalase.

Von

E. Keeser.

(Eingegangen am 5. VIII. 1935.)

I.

Der Einfluß des Schilddrüseninkrets auf den Stoffwechselablauf sowie die Folgen seines Fehlens konnten bereits weitgehend geklärt werden. Dagegen sind unsere Kenntnisse über die von der Schilddrüse produzierten, in den Kreislauf gelangenden Stoffe sowie über die Stoffe, die ihrerseits die Aktivität der Schilddrüse bzw. ihrer Hormone beeinflussen, noch recht lückenhaft. Um hierin Einblick zu erhalten, suchten wir zunächst die Frage, welche Stoffe die Wirksamkeit des Thyroxins beeinflussen, mit Hilfe des Befundes zu prüfen, daß Zufuhr von Thyroxin in vivo zu einer „Senkung" des Lipasegehalts in Blut und Leber[1] sowie zu einer „Vermehrung" des Katalasegehalts im Blute[2] führt. Hierbei ließen wir uns von der Vorstellung leiten, daß Thyroxin ebenfalls bestimmte Fermente unseres Stoffwechsels elektiv beeinflußt, wie wir es beim Morphin gefunden hatten[3], und daß durch diese Störung der Aktivität einzelner Fermente charakteristische Änderungen des Stoffwechsels hervorgerufen werden — eine Vorstellung, wie sie in ähnlicher Weise von Sellei[4] vertreten wird.

Bei den angestellten Versuchen zeigte sich, daß auch in vitro Thyroxinzusatz die Aktivität von Blut- und Leberlipase hemmt. Dieser Befund erscheint uns für Untersuchungen über die Wirksamkeit von Stoffen, die von der Schilddrüse produziert werden oder die Aktivität dieser Stoffe beeinflussen, von grundsätzlicher Bedeutung: Denn werden Substanzen wie Thyroxin usw. auf ihre Wirksamkeit in vivo geprüft, so bleibt die Frage offen, welche Veränderungen diese Stoffe selbst im Stoffwechsel des Organismus erleiden, ehe sie zur Wirkung gelangen (Anlagerung an Eiweiß, Abspaltung von Jod usw.) bzw. ob ihre Wirkungen auf dem Wege über das Nervensystem zustande kommen. Dafür, daß Thyroxin als solches nicht als ein in vivo wirksames Schilddrüsenhormon angesehen werden kann, sprechen nicht nur klinische Beobachtungen, sondern auch Befunde von

---

[1] Dell'Acqua, G.: Z. f. klin. Med. **128**, 95 (1935); Baló, J. u. Mitarbeiter: Arch. f. exper. Path. **165**, 594 (1932); Bach, E.: Ebenda **165**, 614 (1932); Bauer, J. u. M. H. Hoffman: Klin.Wschr. **1933**, S. 1933; Bauer, J. u. L. Feil: Wien. med. Wschr. **1934**, S. 566; Chirardi, G. E.: Arch. di scienc. biolog. **19**, 470 (1934). — [2] Trendelenburg, P.: Die Hormone **2**, 157, Berlin, J. Springer, 1934. — [3] Keeser, E.: Arch. f. exper. Path. **167**, 267 (1932); **171**, 311 (1933). — [4] Sellei, J.: Klin. Wschr. **1934**, S. 1725.

Paal[5], Pasternak und Page[6] sowie diejenigen von Abelin[7]. — Da bei Versuchen in vitro diese komplizierten Verhältnisse übersichtlicher werden, suchten wir die eingangs erwähnten Fragen in der Weise zu klären, daß wir zunächst nur Untersuchungen in vitro vornahmen.

Die nachstehend geschilderten Versuche wurden mit Leberlipase in phosphatgepufferter Tributyrinlösung ($p_H = 8{,}6$) angestellt. Hierbei wirkten hemmend: Thyreoidin*; Aceton-, Salzsäure-Alkohol-, Alkohol-Äther- und Benzolauszüge** aus (Hammel-)Schilddrüse; ferner Thyroxin, Thyronin (jodfreies Thyroxin) und Dijodtyrosin. — Ein Antagonismus in der Wirkung von Thyroxin bzw. Thyreoidin und Dijodtyrosin war somit nicht nachweisbar.

Desgleichen hemmten Lipase Aceton-, Salzsäure-Alkohol- und Alkohol-Ätherauszüge aus Blut, Gehirn, Leber, Milz sowie Extrakte aus Hypophysenvorderlappen („Praephyson") und Hypophysenhinterlappen („Hypophysin"). Zusatz von JK war wirkungslos.

Bekannt ist, daß Zufuhr einer aus Blut gewonnenen antithyreoidalen Substanz sowie von Pankreasextrakt den durch Thyroxininjektion bedingten „Lipasesturz" in vivo weitgehend zu verhindern vermag[8]. Wir fanden weiter, daß Antithyreoidin Moebius (Blutserum von thyreoidektomierten Hammeln) auch in vitro die lipasehemmende Wirkung des Thyroxins aufhebt, ohne selbst die Aktivität der Lipase zu beeinflussen, während Strumocord und Tyronorman, die beide aus dem Blut normaler Tiere gewonnen werden, unter unseren Versuchsbedingungen diese Wirkung nicht zeigten, sondern Lipase hemmten. — Desgleichen beeinflußten Auszüge aus Antithyreoidin, die nach Fällung mit gesättigter Kochsalzlösung erhalten wurden, ebenso wie reines Antithyreoidin Lipase selbst nicht, vermochten jedoch die lipasehemmende Wirkung des Thyroxins aufzuheben.

Aceton- und Alkohol-Ätherauszüge aus Antithyreoidin sowie Filtrate, die nach Fällung des Eiweißes durch Eisenoxydlösung (Liquor Ferri oxydati dialysati, 10%, Merck) erhalten wurden, wirkten auf Lipase hemmend.

---

* Als „Thyreoidin" wird hier eine wässerige Lösung bezeichnet, die durch teilweise Auflösung des Pulvers von getrockneten Schilddrüsen in physiologischer Kochsalzlösung erhalten wurde, als wirksame Bestandteile somit wohl jodhaltige Eiweißkörper wie Jodthyreoglobulin usw. enthält und die nach Abfiltrieren des Ungelösten zu den Versuchen verwendet wurde. — ** Wenn in dieser Arbeit der Kürze wegen von Aceton-, Salzsäure-Alkchol-, Benzol- usw. Auszügen gesprochen wird, so bedeutet dies, daß die genannten Extraktionsmittel zur Gewinnung des Auszuges verwendet und daraufhin im Vakuum abdestilliert wurden. Der Rückstand wurde in Aqua dest. aufgenommen, erforderlichenfalls neutralisiert und so den Versuchsansätzen zugegeben.

[5] Paal, H.: Klin. Wschr. **1934**, S. 207. — [6] Pasternak, L. u. J. H. Page: Biochem. Z. **274**, 122 (1934). — [7] Abelin, J.: Arch. f. exper. Path. **177**, 359 (1935). — [8] Hoffmann, M. H.: Arch. intern. Med. **54**, 427 (1934); Bauer, J. u. L. Feil: Z. f. klin. Med. **128**, 77 (1935); vgl. auch Belkin, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1161 (1934).

Benzol- bzw. Methylenchloridauszüge aus Antithyreoidin erwiesen sich als wirkungslos. Die antithyreoidal wirksame Substanz des Antithyreoidins besitzt somit anscheinend keinen Lipoidcharakter und findet sich in der Eiweißfraktion des Blutplasmas [9]. Ob sie selbst zu den Eiweißkörpern gehört, wofür z. B. die Versuche von Adant und Spehl[10] sowie wohl auch diejenigen von Morgan[11] sprechen, oder nicht, wofür die Versuche von Blum und Baló sprechen (vgl. hierzu die Ausführungen unter II), geht aus den angestellten Untersuchungen zunächst nicht hervor. — Da ferner sehr viele Stoffe Lipase hemmen, so kann auch die Frage, ob die Lipase hemmende Wirkung der Aceton- und Alkohol-Ätherauszüge aus Antithyreoidin spezifischer Natur ist, d. h. ob in ihnen eine thyroxinartig wirkende Substanz enthalten ist, noch nicht beantwortet werden. Hierüber sollen weitere Versuche Auskunft geben, desgleichen über die Natur der Lipase hemmenden Wirkung des Filtrats, das nach Fällung des Eiweißes durch Eisenoxydlösung erhalten wird. In letzterem Falle besteht nämlich — wenn auch Kontrollversuche dagegen sprechen — die Möglichkeit, daß noch im Filtrat befindliche Reste des Eisenoxyds die Ursache der Lipasehemmung darstellen.

Schließlich geht aus der Herstellungsart des Antithyreoidins hervor, daß die Produktion einer antithyreoidal wirksamen Substanz nicht an die Anwesenheit der Schilddrüse im Organismus gebunden ist[12]. Nach Magistris (siehe unten) wird eine Substanz, die die Aktivität der Schilddrüse hemmt, im Hypophysenvorderlappen produziert. Offen bleibt die Frage, ob diese Substanz mit der antithyreoidal wirksamen identisch ist.

Zufuhr von Schilddrüsensubstanz beeinflußt in ausgesprochener Weise den Fett- und Lipoidstoffwechsel[13]. Umgekehrt kann durch Fette und Lipoide Hyperthyreoidismus geheilt bzw. verhindert werden[14], eine Wirkung, die, wie erwähnt, Magistris[15] auf den Einfluß eines Fettstoffwechselhormons zurückführt, das als solches oder in bisher nicht trennbarer Weise mit einem anderen verbunden, vom Hypophysenvorderlappen produziert wird und die Aktivität der Schilddrüse hemmt. Da ferner das bei Thyreotoxikose wirksame Arsen die Aktivität von Phosphatase fördert[16] und die Gewebsatmung hemmt[17], weiter auf Grund der Untersuchungen von Low[18] über den Zustand der Phosphatase bei Thyreotoxikose und der-

---

[9] Vgl. hierzu auch Koh, M.: Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. **74**, 715 (1933). — [10] Adant, M. u. P. Spehl: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 230 (1934). — [11] Morgan, J. E. u. A. C. Ivy: Proc. soc. exper. biol. and med. **31**, 1139 (1934); vgl. hierzu auch Trendelenburg, P.: l. c. S. 17. — [12] Vgl. hierzu auch Branovacky, M.: Mitt. a. d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir. **39**, 593 (1926). — [13] Pasternak, L. u. J. H. Page: l. c. — [14] Berg, J.: Z. f. exper. Med. **93**, 143 (1934). — [15] Magistris, H.: Arch. f. exper. Path. **178**, 15 (1935). — [16] Pett, L. B. u. A. W. Wynne: Biochem. J. **28**, 365 (1934). — [17] Schmitt, F. O., R. K. Skow u. E. D. Bueker: Amer. J. of physiol. **108**, 14 (1934). — [18] Low, M. B., R. O. Wilson u. J. C. Aub: Proc. soc. exp. biol. and med. **31**, 447 (1934).

jenigen von Herr[19] über den Einfluß des Thyroxins auf den Phosphatstoffwechsel dehnten wir unsere Versuche in der Weise aus, daß wir an Stelle der Lipase noch eine andere Esterase, nämlich die Serumphosphatase, in den Kreis unserer Untersuchungen zogen.

Die Aktivität der Phosphatase wurde nach der Methode von Embden in der Modifikation von Myrbäck und Roche[20] bestimmt. Hierbei zeigte sich, daß Thyroxin und Dijodtyrosin Serumphosphatase hemmen. Diese Hemmung kann durch Zusatz von Kal. arsenicosum, das auch nach unseren Versuchen Phosphatase aktiviert, verringert werden.

Desgleichen wirkten Thyreoidin, Praephyson, Antithyreoidin sowie Salzsäure-Alkoholauszüge aus Blut auf die untersuchte Phosphatase hemmend. — Thyronin, JK und Tyronorman zeigten keine Wirkung. Die Verwendung von Phosphatase erscheint somit für die Untersuchung der gestellten Fragen ungeeignet. Indessen gibt auch die Prüfung der Wirkung auf Lipase zu wenig spezifische Ergebnisse (außer den genannten hemmt noch eine große Anzahl hier nicht aufgeführter Stoffe Lipase), so daß die Fortsetzung unserer Versuche in der geschilderten Richtung nicht aussichtsreich erschien.

II.

Infolgedessen dehnten wir unsere Untersuchungen auf das Verhalten der Katalase aus, von der bekannt ist, daß sie in vivo durch Thyroxin im Sinne einer „Vermehrung" beeinflußt wird und daß Entfernung der Schilddrüse zu einer „Verminderung" der Katalase in Blut und allen Organen führt[21]. Außerdem wird durch Zufuhr von JK in vivo die Aktivität der Katalase des Blutes erhöht, während JK in vitro auf Katalase giftig wirkt[22], wie auch wir bestätigen konnten (siehe unten).

An sich ist über die Funktion der Katalase noch auffallend wenig bekannt. Im allgemeinen wird wohl angenommen, daß die Dehydrasen bei der Zellatmung den Wasserstoff des Atmungssubstrats aktivieren und auf den molekularen Sauerstoff übertragen und daß dann das hierbei entstehende giftige Hydroperoxyd durch die in allen aeroben Zellen vorkommende Katalase in Wasser und Sauerstoff zerlegt wird, daß also die Katalase irgendeine Funktion im Oxydationsmechanismus der Zelle, in dem die Wirkungen von Oxydasen und Dehydrasen ineinandergreifen, ausübt. Hierzu kommt die Funktion des Schutzes des Blutfarbstoffs[23], ferner die Beteiligung der Katalase an der Oxydation des Zuckers[24]. In

---

[19] Herr, B.: Dissertation Münster 1934. — [20] Rona, P.: Praktikum der Physiolog. Chemie, II. Teil, S. 261, J. Springer. — [21] Oppenheimer, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen, 5. Aufl., **2**, 1856 (1926); Török, G., M. Hedry u. L. Neufeld: Klin. Wschr. **1935**, S. 673, 919. — [22] Oppenheimer, C.: l. c. S. 1843. — [23] Bingold, K.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **177**, 230 (1935). — [24] Koeppe, H.: Klin. Wschr. **1935**, S. 667.

diesem Zusammenhang sei auch auf die Amylase hemmende Wirkung des Thyroxins[25], die Störung des Zuckerstoffwechsels bei Basedow[26] sowie auf die Beziehungen hingewiesen, die zwischen Schilddrüse, Katalase und Ascorbinsäure bestehen[27].

Da Katalase selbst gegen geringe Änderungen des p_H sehr empfindlich ist, pufferten wir unsere Ansätze — und zwar in der Regel mit Phosphat — auf $p_H = 7{,}3$ und kontrollierten sie durch potentiometrische Bestimmung der [H.]. Bei Zusatz von Thyroxin ist Phosphatpufferung nicht möglich; in diesem Falle gingen wir in folgender Weise vor: 10 mg Thyroxin wurden in 2,0 ccm n/40 NaOH gelöst und mit aqu. dest. auf 10 ccm aufgefüllt. Hiervon wurde 1 ccm mit 8 ccm 0,5%iger Gelatinelösung versetzt und mit NaOH auf $p_H = 7{,}2$ austitriert, dann mit aq. dest. auf 10 ccm aufgefüllt. Die Wirksamkeit der Katalase wurde nach Art der Methodik von Bach und Zubkowa geprüft, wobei 30 Minuten nach Zusatz von 2 ccm einer 1%igen Perhydrollösung 3 ccm einer 30%igen Schwefelsäurelösung zugefügt und nach Zusatz von Kaliumjodidlösung und Stärke mit n/10 Natriumthiosulfatlösung titriert wurde.

Als Katalase wurde diejenige des Kaninchenblutes verwendet; die nachstehend genannten Substanzen gelangten in 1—100 mg%igen Konzentrationen zur Anwendung; von den handelsüblichen Lösungen des Hypophysins und Antithyreoidins wurden je 1 ccm zu 7 ccm Ansatz hinzugefügt. — Unter diesen Bedingungen erwiesen sich als wirkungslos: Thyroxin, Thyronin, Tyronorman, KBr, Joddihydroxypropan und Glutathion. Den Befund von Waldschmidt-Leitz[28], wonach Katalase durch Glutathion gehemmt wird, konnten wir somit bei unseren Versuchsbedingungen nicht bestätigen. — Wirkungslos waren ferner die Aceton-, Salzsäure-Alkohol- sowie Alkohol-Ätherauszüge aus Schilddrüse, Gehirn, Milz und Leber, auch bei Zusatz von Thyroxin.

Gehemmt wurde Katalase durch Dijodtyrosin, JK, NaF, Rhodanammonium, Ascorbinsäure; ferner durch Antithyreoidin und Strumocord sowie deren Aceton- bzw. Salzsäure-Alkoholauszüge, während die Benzolauszüge die Katalase ebensowenig beeinflußten wie die Lipase; weiter hemmten Filtrate, die nach Fällung des Eiweißes durch Eisenoxyd aus Antithyreoidin erhalten wurden (vgl. hierzu das über die Wirkung des Eisenoxyds auf Lipase Gesagte), ferner Urin sowie Auszüge aus ihm in Aceton, Salzsäure-Alkohol oder alkoholische Natronlauge; schließlich auch Aceton- bzw. Salzsäure-Alkohol-Auszüge aus Blut. Hierbei hemmten stets die Acetonauszüge am stärksten.

---

[25] Scoz, G.: Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. **84**, 467 (1935). — [26] Jonas, V. u. Mitarbeiter: Ebenda **79**, 592 (1934); Andersen, W. Thune: Act. med. scand., Suppl. **54** (1933). — [27] Török, G. u. Mitarbeiter: Klin. Wschr. **1935**, S. 673, 919. — [28] Waldschmidt-Leitz, E. u. Mitarbeiter: Zeitschr. f. physiol. Chem. **214**. 75 (1930).

Aktiviert wurde Katalase in vitro nur durch Thyreoidin (Merck, Poehl) sowie durch einen Auszug aus Hypophysenvorderlappen („Praephyson" der Firma Promonta).

Aus diesen Befunden kann folgendes geschlossen werden:

1. Es besteht ein Antagonismus zwischen der Wirkung des Thyreoidins und derjenigen des Dijodtyrosins, ein Befund, der zahlreichen klinischen Beobachtungen entspricht[29].

2. Thyroxin und Thyronin stellen wohl nicht das in vivo wirksame, Stoffwechsel aktivierende Hormon der Schilddrüse dar, da sie in vitro Katalase nicht beeinflussen.

3. JK, das in vitro Katalase hemmt, während es bei Zufuhr in vivo eine Aktivierung der Katalase bewirkt, entfaltet seine Wirkung in vivo ebenfalls nicht unmittelbar als solches, sondern mittelbar dadurch, daß es als Baumaterial für einen anderen Stoff, wahrscheinlich Thyreoidin, dient.

4. Die Bildung antithyreoidal wirksamer Stoffe ist, wie auch die Versuche über die Beeinflussung der Lipase zeigten, nicht an die Anwesenheit der Schilddrüse im Organismus gebunden.

5. Während nur Thyreoidin und ein Hypophysenvorderlappenauszug Katalase zu aktivieren vermögen, sind Katalase hemmende Substanzen im Blut und Urin sowie wahrscheinlich auch in einer Reihe von Organen (nachgewiesen wurde dies von uns in der Milz[30]), vorhanden.

6. Die von Török[31] beobachtete Erhöhung der Aktivität der Blutkatalase in vivo nach Zufuhr von Ascorbinsäure dürfte, wie auch Török glaubt, nicht der Ausdruck einer direkten Wirkung der Ascorbinsäure auf Blutkatalase sein, da letztere durch Ascorbinsäure in vitro gehemmt wird.

7. Mit Rücksicht auf das Ergebnis der Untersuchungen über die chemische Natur der „antithyreoidal" wirksamen Substanz, zu dem die mit Lipase angestellten Versuche geführt haben, erscheint besonders beachtenswert, daß sowohl mit Eisenoxyd enteiweißtes Antithyreoidin wie auch die untersuchten eiweißfreien Urine Katalase hemmen. Wird diese Wirkung als spezifisch antithyreoidale gedeutet, worüber weitere Untersuchungen Auskunft geben sollen, so würde sich dieser Befund decken mit denjenigen von Blum und Baló, wonach von Eiweiß und Lipoiden befreite Auszüge aus Blut bzw. Pankreas im Kaulquappenversuch Schutzwirkung gegen Thyroxin entfalten[32].

---

[29] Vgl. Abelin, J.: Schweiz. Med. Wschr. **1932**, S. 441; Klin. Wschr. **1931**, S. 2205; Die Naturwissensch. **1931**, S. 752; Biochem. Z. **233**, 483 (1931); Loeser, A.: Klin. Wschr. **1935**, S. 4; Møller, E.: Hospitalstidende Jahrg. **77**, 297, 325 (1934). — [30] Vgl. hierzu Asher, L.: Klin. Wschr. **1935**, S. 213; Felder, J.: Z. f. exper. Med. **94**, 384 (1934). — [31] Török, G.: Klin. Wschr. **1935**, S. 673, 919. — [32] Vgl. Bauer, J. u. M. H. Hoffman: Ebenda **1933**, S. 1933; Herold, L.: Ebenda **1934**, S. 1242.

III.

Die Frage, durch welche Substanzen die Produktion von Thyreoidin in der Schilddrüse gefördert bzw. gehemmt wird, suchten wir durch folgende Versuche zu klären:

Von lebensfrischen Hammelschilddrüsen wurden 100 mg schwere Schnitte in eine Lösung gebracht, die NaCl und Phosphatpuffer ($p_H = 7{,}28$) in solcher Menge enthielten, daß die Lösung isotonisch war; nur Thyroxin und Thyronin wurden, wie angegeben, mit Gelatine angesetzt. Zu derartigen Ansätzen wurden die nachstehend genannten Substanzen hinzugefügt. Nachdem diese Ansätze 3 Stunden bei 37° C gestanden hatten, wurden die Schilddrüsenschnitte aus ihnen herausgenommen, sorgfältig mit Normosallösung abgespült, dann abgetrocknet und nunmehr in eine Normosallösung gebracht, in der sie 4 Stunden bei 37° C blieben. Darauf wurden die Schnitte aus der Lösung entfernt und der Einfluß der Stoffe, die in der genannten Zeit aus der Schilddrüse in die Lösung hineindiffundiert waren, auf Katalase untersucht.

Hierbei zeigte sich zunächst, daß aus der Schilddrüse selbst bereits Stoffe mit katalytischer Wirkung austreten, so daß der Zusatz von Blutkatalase sich erübrigte. Ferner wurde gefunden, daß Schilddrüsenkatalase bei Zusatz von Milzextrakt, Rhodanammon, Hydrochinon, Dijodtyrosin, Thyronin, Thyroxin und Glutathion in derselben Weise beeinflußt bzw. nicht beeinflußt wird wie Blutkatalase.

Beim Vergleich von Schnitten derselben Schilddrüse, die nicht dem Einfluß eines der nachstehend genannten Stoffe ausgesetzt waren, mit solchen, die vorbehandelt waren, ergab sich folgendes:

Ohne Einfluß auf die Aktivität der von der Schilddrüse abgesonderten, katalytisch wirkenden Substanz waren unter den geschilderten Versuchsbedingungen Thyroxin, Thyronin, Tyronorman, JK, Praephyson, Urin, Alkohol-Ätherextrakt aus Blut, Pilocarpin[33].

Hemmend wirkten Dijodtyrosin, wässerige Auszüge der Milz, Alkohol-Ätherauszüge der Milz und der Leber, Rhodanammon und Hydrochinon.

Gefördert wurde die katalytische Aktivität von Schilddrüsenauszügen durch Joddihydroxypropan und durch oxydiertes sowie durch reduziertes Glutathion.

Wurde dagegen ein Auszug aus einem Schilddrüsenschnitt, der sich in NaCl- und Phosphatpufferlösung befand, hergestellt und erst nach Entfernen des Schnittes aus der Lösung Joddihydroxypropan oder Glutathion zugesetzt, so beeinflußten diese Stoffe die katalytische Aktivität des Auszuges nicht, während Hydrochinon und Rhodanammonium sie hemmten. Wenn daher nach der Einwirkung von Joddihydroxypropan oder Glutathion auf einen Schilddrüsenschnitt eine Förderung der Aktivität der in die Lösung übergehenden Katalase beobachtet wird, so kann dieser

[33] Vgl. hierzu Muto, C.: Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. **82**, 190 (1935).

Befund nur so gedeutet werden, daß unter der Wirkung dieser Stoffe der Stoffwechsel der Schilddrüse in der Weise beeinflußt wird, daß hierbei (in vermehrter Menge) ein Stoff gebildet wird, der Katalase aktiviert, also wohl Thyreoidin; denn dieser Stoff kann weder Thyroxin noch Thyronin sein, da letztere Schilddrüsenkatalase nicht aktivieren.

Wurde Glutathion einem Schilddrüsenschnitt zugesetzt, darauf der Schilddrüsenschnitt in Normosallösung übertragen und auf diese Weise ein Schilddrüsenauszug erhalten, der eine Katalase aktivierende Substanz enthält, und wurde dieser Schilddrüsenauszug dann auf 80° erhitzt, so wurde er hierdurch inaktiviert und übte bei Zusatz von Blutkatalase keine Wirkung mehr aus. Hieraus geht hervor, daß die Katalase aktivierende Substanz wohl ein Eiweißkörper ist.

Da Milzextrakt, Hydrochinon, Rhodanammon und Dijodtyrosin selbst Katalase hemmen und trotz sorgfältigen Abspülens mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß wirksame Mengen dieser Substanzen in die Schilddrüse hinein- und nach dem Übertragen der Schilddrüsenschnitte in Normosallösung wieder aus ihnen herausdiffundierten, so bleibt die Frage offen, ob bei Zusatz dieser Stoffe zu Schilddrüsenschnitten der Stoffwechsel der Schilddrüse nicht beeinflußt oder ob er in der Richtung verändert wird, daß ein Katalase hemmender Stoff (z. B. Dijodtyrosin oder JK) in vermehrter Menge von der Schilddrüse abgegeben wird.

Daß Glutathion selbst Katalase nicht beeinflußt (bzw. nach Waldschmidt-Leitz hemmt), während es die Schilddrüse zur Produktion einer Katalase aktivierenden Substanz anregt, erscheint weiter als Befund, der ebenfalls für das Verständnis der Funktionsregulierung der Schilddrüse wichtig ist und bereits bekannte Beobachtungen dem Verständnis näher bringt wie die, daß bei anoxaemischen Zuständen (z. B. Basedow) der Glutathionspiegel erhöht ist[34] und Thyroxinzufuhr den Glutathiongehalt der Gewebe und besonders der Schilddrüse vermehrt[35].

Für die Richtigkeit der Angaben von Matsui[36], daß Aceton- bzw. Alkoholauszüge aus Schilddrüse den Stoffwechsel hemmen, ergeben unsere Versuche keinen Anhaltspunkt, denn die entsprechenden Extrakte lassen Katalase unbeeinflußt und hemmen Lipase, wobei sie die Thyroxinwirkung verstärken.

Zusammenfassung.

1. Thyroxin hemmt Lipase nicht nur, wie bereits bekannt, in vivo, sondern auch in vitro.

2. Außerdem wird Lipase gehemmt durch Thyreoidin, Thyronin, Dijodtyrosin; durch Aceton-, Salzsäure-Alkohol- und Alkohol-Äther-

[34] Bansi, H. W. u. M. Rohrlich: Arch. f. exper. Path. **176**, 609 (1934). — [35] Vilar, J. u. Mitarbeiter: C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 1206 (1934). — [36] Matsui, J.: Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. **76**, 513 (1934); **83**, 605 (1935); **84**, 106 (1935).

auszüge aus Schilddrüse, Blut, Gehirn, Leber und Milz sowie durch Extrakte aus Hypophysenvorderlappen („Praephyson") und solche aus Hypophysenhinterlappen („Hypophysin").

3. Antithyreoidin (Moebius) enthält einen Stoff, der die Lipase hemmende Wirkung des Thyroxins aufhebt.

4. Katalase wird in vitro durch Thyreoidin und Hypophysenvorderlappen aktiviert, gehemmt durch Dijodtyrosin, JK, Antithyreoidin, Auszüge aus Blut und Urin sowie durch andere Stoffe; wirkungslos sind Thyroxin, Thyronin, Joddihydroxypropan und Glutathion.

5. Thyreoidin und Dijodtyrosin beeinflussen somit Katalase antagonistisch. Thyroxin und Thyronin dürften nicht als solche ein in vivo wirksames Schilddrüsenhormon darstellen. Die Produktion einer antithyreoidal wirksamen Substanz ist nicht an die Anwesenheit der Schilddrüse im Organismus gebunden.

6. Die katalytische Wirksamkeit von Schilddrüsenschnitten wurde unter den geschilderten Versuchsbedingungen durch Joddihydroxypropan und Glutathion gefördert, gehemmt u. a. durch Dijodtyrosin, Rhodanammon und Hydrochinon.

7. Aus der aktivierenden Wirkung von Joddihydroxypropan und Glutathion, die Katalase unmittelbar nicht beeinflußten, wird geschlossen, daß sie die Schilddrüse zur Produktion einer Substanz anregen, die Katalase aktiviert.

8. Anoxaemische Zustände führen zu einer Vermehrung des Glutathions, Glutathion regt die Schilddrüse zur Produktion von Thyreoidin an; Thyreoidin aktiviert Katalase.

Aus der Kgl. Universitätskinderklinik in Zagreb (Vorstand Prof. Dr. E. Mayerhofer) und aus dem Hygienischen Institut in Zagreb (Vorstand Dr. Borčić).

Vergleichende Untersuchungen über die toxische Wirkung des wässerigen Extrakts aus Ustilago maidis und der Mutterkornpräparate.

Von

Universitätsdozenten Dr. **Br. Dragišić**, Assistent der Kinderklinik und Dr. **Bogdan Varićak**, Phytopathologe des Hygienischen Instituts.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 16. VII. 1935.)

Da es uns in unseren tierexperimentellen Untersuchungen an weißen Mäusen, und zwar durch Verfütterung von 8- und 4%iger Ustilagopolenta und durch subcutane Injektionen wässerigen Extrakts aus jugoslavischem Ustilago maidis gelungen ist, ganz ähnliche Symptome wie bei der experimentellen Mutterkornvergiftung hervorzurufen, haben wir uns entschlossen, vergleichende Untersuchungen über die toxische Wirkung von Ustilago maidis und Mutterkornpräparaten durchzuführen.

Bei der Verfütterung mit 8%iger Ustilagopolenta erzeugten wir folgende Symptome: Hyperämie und Cyanose der peripheren Teile, Paresen der hinteren Extremitäten, Gangränen der Schnauze und klonische Krämpfe. Fünf Mäuse sind dabei zugrunde gegangen. Bei 4%iger Ustilagopolenta: Hyperämie der peripheren Teile, Gangränen der Schnauze, Paresen der hinteren Extremitäten und Durchfälle.

Mit wässerigem Extrakt aus Maisbrandsporen (Herstellung nach Mikšić, siehe S. 321) konnten wir nach einmaliger subcutaner Injektion konstatieren, daß der wässerige Extrakt aus Ustilago maidis eine eminent toxische Wirkung besitzt. Eine Maus ist z. B. schon nach 10 Minuten unter klonisch-tonischen Krämpfen zugrunde gegangen. Bei den übrigen Mäusen zeigten sich schon nach 15 Minuten vollständige Paresen der hinteren Extremitäten und klonisch-tonische Krämpfe. Nach 40 Minuten sind zwei weitere Mäuse eingegangen, und nach 2 Stunden die vierte Maus. Die fünfte Maus wurde am nächsten Tage tot vorgefunden. Bei diesem Versuch ist überhaupt keine Maus am Leben geblieben.

Bei der chronischen Vergiftung mit wässerigem Extrakt (jeden zweiten Tag $^1/_{10}$ ccm subcutan) zeigten sich erst nach 14 Tagen trockene Gangränen am Rücken sowie auf der Bauchseite und noch später multiple Gangränen am Halse, Rücken und auf der Bauchseite. Zwei Mäuse sind dabei zugrunde gegangen. Die Gangränen dauerten 48 Tage.

Durch chronische Mutterkornvergiftung sind, wie wir bis heute wissen, folgende Erscheinungen erzeugt worden: Gangrän an der Ohrmuschel, Bauchdecke, am Schwanz, ferner Paresen der hinteren Extremitäten, Diarrhöe, Inkontinenz und Alopezie, während Krampfanfälle noch niemals beobachtet wurden. Die eben erwähnten Symptome sind in der neuesten Zeit auch von Langecker[1] in Tierversuchen erzeugt worden. Krämpfe, die dem klinischen Bilde des Ergotismus convulsivus entsprechen,

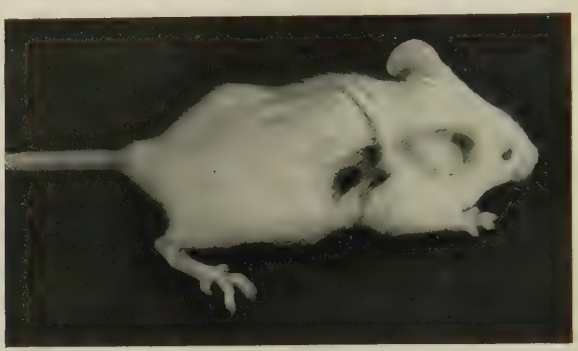


Abb. 1. Laterale Hautgangränen nach Injektion wässerigen Ustilago-Extraktes in die Rückenhaut. Parese der Hinterbeine.

konnten bis heute noch nicht hervorgebracht werden. Auch mit den rein dargestellten Alkaloiden (Ergotamin und Ergotoxin) sind nur Gangränen und niemals Krämpfe hervorgerufen worden.

Eigene vergleichende Untersuchungen.

Die neuesten Untersuchungen über die pharmakodynamischen Eigenschaften von Ustilago maidis (Barjaktarović, Bogdanović[2], Langecker[3]) geben Anhaltspunkte dafür, daß in den Maisbrandsporen eine Substanz enthalten ist, die „ergotaminähnlich" wirkt. Neben diesen pharmakodynamischen Untersuchungen schließen wir auch auf Grund unserer eigenen Tierversuche — da uns gelungen ist, mit Ustilago maidis ganz ähnliche toxische Symptome hervorzurufen, wie bei den chronischen Mutterkornvergiftungen -, daß in den Maisbrandsporen „ergotaminähnliche" Substanzen vorhanden seien. Wir können aber nicht mit der Behauptung von Langecker[4] übereinstimmen, daß diese toxischen Substanzen nur in sehr geringen Mengen vorkommen. Langecker[4] verwendete zwar bei ihren Untersuchungen frisches Sporenmaterial aus der Slowakei, während wir nur mit jugoslavischem Ustilago maidis arbeiteten. Unser wässeriger Extrakt, wie wir schon früher erwähnten, besitzt eine auffallend starke toxische Wirkung, was gewiß nicht

[1] Langecker: Arch. f. exper. Path. **165** (1932). — [2] Barjaktarović-Bogdanović: Ebenda **173** (1933). — [3, 4] Langecker: Med. Klin. Nr. 19 (1934).

der Fall wäre, wenn diese Substanzen im Ustilago maidis nur in sehr geringen Mengen vorhanden wären.

Bei der Auswahl von Mutterkornpräparaten zu vergleichenden Versuchen haben wir uns für das „Gynergen Sandoz" entschlossen, und zwar auf Grund von Rothlins[5] Befunden und ebenso auf Grund der Untersuchungen von Oettel[6], Schübel und Straub[7, 8], welche Autoren auf Veranlassung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft (1929/30) die im Handel befindlichen Mutterkornpräparate auf ihren Alkaloidgehalt prüften. Diese Forscher stellten fest, daß nur drei Präparate mehr oder weniger Alkaloid enthalten; zwischen ihnen befand sich auch das Gynergen. Wir wissen, daß der Gehalt der Mutterkornextrakte an spezifischen Alkaloiden rasch abnimmt. Während die übrigen Mutterkornpräparate schon nach 4—6 Monaten stark an Wirksamkeit verlieren, fand Rothlin[5], daß das Gynergen, in welchem das Reinalkaloid Ergotamin enthalten ist, auch in 12 Jahre alten Ampullen noch volle Wirksamkeit besitzt. Auf Grund seiner zwölfjährigen Erfahrungen bezeichnet Rothlin[5] das Gynergen als „konstantes und praktisch unbegrenzt haltbares Reinalkaloidpräparat".

Versuch mit wässerigem Extrakt von Ustilago maidis.

(Sporen 6 Monate alt.)

Der Extrakt wurde von Doz. Mikšić in folgender Weise hergestellt, wofür wir ihm unseren herzlichsten Dank aussprechen. 10 g lufttrockene Maisbrandsporen wurden durch 5 Stunden mit 90 g destilliertem Wasser bei der Temperatur 60° C extrahiert und nachher filtriert. Filtrat zur Trockene abgedampft. Auflösung des Rückstandes in 10 ccm 0,9%ige Cl-Lösung und filtriert. Klares Filtrat wurde angewendet. Von 10 g Sporen gehen etwa 0,2 g über.

Gruppe W. I. Fünf Mäuse, Gewicht je 8 g; jede Maus bekam subcutan $^1/_2$ ccm vom wässerigen Extrakt.

Versuch am 5. II. 1935; begonnen 12 Uhr 30 Minuten. 12 Uhr 45 Minuten: eine Maus zugrunde gegangen. Bezeichnung für die Sektion E. W. I, 1. Die übrigen vier sind apathisch und bewegen sich gar nicht. Komplette Paresen der hinteren Extremitäten. Das Fell ist struppig. Bei allen klonisch-tonische Krämpfe. 13 Uhr 15 Minuten: die zweite Maus zugrunde gegangen, Bezeichnung E. W. I, 2. 13 Uhr 25 Minuten: dritte Maus zugrunde gegangen, Bezeichnung E. W. I, 3; 14 Uhr 45 Minuten: vierte Maus zugrunde gegangen, Bezeichnung E. W. I, 4. Nur eine Maus lebt noch. 6. II. 1935. 8 Uhr morgens: fünfte Maus aus der Gruppe W. I. tot vorgefunden. Bezeichnung E. W. I, 5.

Die pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde wurden von Herrn Prof. Jurak, Vorstand des Pathologisch-anatomischen Instituts der Veterinärfakultät durchgeführt, wofür wir ihm unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Maus E. W. I, 1. Sektion am 5. II. 1935. Makroskopischer Sektionsbefund negativ. Bei der histologischen Untersuchung der Haut wurde eine ziemlich verbreitete Nekrose in der Subcutis gefunden, während in der Epidermis und Cutis

[5] Rothlin: Klin. Wschr. Nr. 32 (1934). — [6] Oettel: Arch. f. exper. Path. **161** (1931). — [7] Schübel u. Straub: Münch. med. Wschr. **1929**. — [8] Ebenda **1934**, Nr. 10.

keine Veränderungen bestehen. Gehirn histologisch: Schwache Hyperämie ohne andere pathologische Veränderungen. Rückenmark: Schwache Vakuolisation der Ganglienzellen und an mehreren Stellen ganz kleine Blutungen. *Nieren*: Sehr starke Hyperämie.

Maus E. W. I, 2 Sektionsbefund negativ. Histologisch: Haut: Epidermis und Cutis ohne Veränderungen. Blutungen subcutan und im Muskelgewebe. Gehirn: Kranielle Hyperämie, kaudal etwas abnehmend. Nieren: Sehr starke Hyperämie.

Maus E. W. I, 3. Sektionsbefund negativ. Histologisch: Haut: In der Subcutis Ödem und Nekrose des Unterhautgewebes. Gehirn: Die Ganglien- und Gliazellen ohne Veränderungen, sonst schwache Hyperämie. Rückenmark: Schwache Vakuolisation einzelner Ganglienzellen. Nieren: Außer Hyperämie keine Veränderungen.

Maus E. W. I, 4. Sektionsbefund negativ Histologisch: Haut: In der Epidermis und Cutis auf einer Stelle ganz frische Blutung. In der Subcutis dieser Stelle Nekrose des Subcutisgewebes. Gehirn: Schwache Hyperämie hauptsächlich in den Meningen. Sonst keine Veränderungen. Rückenmark: Ohne pathologische Veränderungen. Nieren: Sehr starke Hyperämie, übriges Parenchym ohne Veränderungen.

Maus E. W. I, 5. Enteritis catarrhalis acuta. Histologisch: Haut: Epidermis ohne Veränderungen. In der Subcutis befindet sich an einer Stelle eine hämorrhagische Infiltration mit vernichteten Erythrocyten, zwischen denen sich spärliche Stäbchen befinden (Bakterien). Gehirn: Frontal mäßige Hyperämie der Meningen. Außerdem sind die Leukocyten vermehrt teilweise in der Umgebung von Blutgefäßen, teils aber auch in denselben. In der Gehirnsubstanz ebensolche Veränderungen, in und um die Blutgefäße, sonst kein Befund. Kaudal schwache Hyperämie ohne Veränderungen und Infiltrate im Parenchym. Rückenmark: Sehr starke Hyperämie. An einzelnen Ganglienzellen mäßige Vakuolisation. In einigen Blutgefäßen Hyperleukocytose. Nieren: Sehr starke Hyperämie. Parenchym ohne Veränderungen.

Versuch mit Gynergen-Sandoz.

Einer Maus (Gewicht 8 g) wurde am 27. II. 1935 subcutan eine Ampulle von 1 ccm „Gynergen-Sandoz" — was 0,5 mg Ergotamintartrat entspricht — injiziert. Schon 2 Minuten nach der Injektion sehr starke Hyperämie des Schwanzes, welche bald in Cyanose übergeht. Nach 5 Minuten ist die Hyperämie noch stärker, die Spitze des Schwanzes gänzlich blau. Hyperämie des Rückens. Nach 40 Minuten leichte Paresen der hinteren Extremitäten.

Einer zweiten Maus von demselben Gewicht wurden zwei Ampullen „Gynergen-Sandoz" von je 1 ccm injiziert, was 1 mg Ergotamintartrat entspricht. Nach 2 Minuten starke Hyperämie des Schwanzes und der Ohren. Paresen der hinteren Extremitäten.

Am 28. II. Bei der Maus mit einer Ampulle Gynergen bestehen leichte Paresen, sonst ohne Veränderungen. Bei der Maus mit zwei Ampullen gleicher Befund. Am 1. III. Beide Mäuse sehr lebhaft, die Paresen sind verschwunden. Fell glatt; äußeres Gehaben normal.

Zusammenfassung. Nach subcutanen Injektionen des „Gynergen-Sandoz" bei Mäusen von je 8 g Gewicht (1 Ampulle und 2 Ampullen Gynergen) bekamen wir folgende Symptome: Intensive Hyperämie der peripheren Teile, Paresen der hinteren Extremitäten. Am dritten Tage war der Befund normal und die Mäuse überlebten den Versuch.

Versuch mit „Ergotin-Merck".

Als zweites Präparat zu vergleichenden Versuchen haben wir das „Ergotin-Merck" erwählt, weil dieses Präparat nach Küssner und Kreitmair[9] nicht nur ein Mutterkornextrakt mit genau bemessenem Gehalt an spezifischen Alkaloiden, sondern auch ein Präparat, welches seine Wirkung auf lange Zeit beibehält, darstellt.

Am 7. II. 1935 wurde einer Maus (Gewicht 8 g) $^1/_2$ Ampulle „Ergotin-Merck" zu 1 ccm injiziert. Nach 5 Minuten starke Hyperämie des Schwanzes und des ganzen Rückens, welcher beinahe blau ist. Zu derselben Zeit entstehen komplette Paresen der hinteren Extremitäten, gleichzeitig tonisch-klonische Konvulsionen des ganzen Körpers, besonders des Schwanzes und der Fußsohlen. Nach 10 Minuten konnte sich die Maus nicht mehr rühren und die hinteren Extremitäten sind gänzlich gespreizt. Hyperämie des ganzen Körpers, starke Cyanose, besonders des Schwanzes und des Rückens. Nach 15 Minuten klonisch-tonische Konvulsionen in der Dauer von 1 Minute. Nach 20 Minuten sind die Füße völlig nach rückwärts gestreckt. 5 Stunden nach der Injektion ist die Maus zugrunde gegangen. Sektionsbefund: Enteritis catarrhalis acuta. Hyperämia leptomeningum et cerebri, hepatis atque renum. Histologisch: Sehr starke Hyperämie aller Blutgefäße auch der kleinsten Kapillaren im großen sowie kleinen Gehirn und Rückenmark. Die Haut ohne Veränderungen.

9 Uhr 15 Minuten wurde einer anderen Maus subcutan eine Ampulle 1 ccm „Ergotin-Merck" injiziert. 5 Minuten nach der Injektion extreme Hyperämie des ganzen Körpers, am stärksten der peripheren Teile der Schnauze, des Schwanzes und beider Ohren; Paresen der hinteren Extremitäten. Nach 9 Minuten tonisch-klonische Krämpfe, später allgemeine Körperstarre. Die Spitze des Schwanzes gänzlich blau. 9 Uhr 25 Minuten. Die Konvulsionen dauern ohne Unterbrechung an. Eigentümliche Bewegungen mit dem Schwanze wie Wedeln. Die Fußsohlen und der Schwanz sind gänzlich blau. 9 Uhr 35 Minuten. Konvulsionen des Körpers dauern fort. 12 Uhr. Zugrunde gegangen.

Sektionsbefund: Enteritis catarrhalis acuta. Hyperämia leptomeningum et cerebri, hepatis atque renum. Tumor lienis acutus.

Histologisch: Haut: Oberflächlich eine kleine Kruste, unter ihr eine schwache leuko- und lymphocytäre Infiltration. In der Subcutis unterhalb dieser Stelle geringes Ödem mit schwacher leuko- und lymphocytärer Infiltration. Gehirn: Außergewöhnlich starke Hyperämie aller Teile und in allen Blutgefäßen bis in die kleinsten Kapillaren. Außerdem dichtere und spärliche perivaskuläre leuko- und lymphocytäre Infiltrate, besonders in den weichen Hirnhäuten und im Gebiet des Cornu amonis. Rückenmark: Sehr starke Hyperämie und ödematöse Schwellung der weißen und grauen Substanz. In den weichen Häuten schwache Leuko- und lymphocytäre Infiltration. Nieren: Sehr starke Hyperämie, ungleich verteilt, d. h. stärker in dem medullären Teile als im corticalen. Außerdem disseminierte leuko- und lymphocytäre Infiltration in und um die Glomeruli und stellenweise Gruppen im Interstitium. Das Tubularepithel ist besonders ödematös in den Tubuli contortes und Henleys Windungen, wo das Protoplasma stellenweise fein granuliert ist und stellenweise vakuolisiert. Milz: Starke Hyperämie und verhältnismäßig große zerstreute Blutungen, so daß die Pulpe zerstört ist.

Zusammenfassung. Bei der Maus mit $^1/_2$ Ampulle des „Ergotin-Merck" haben wir folgende Symptome bemerkt: intensive Hyperämie, welche in Cyanose übergeht, komplette Paralysen der hinteren Extremi-

[9] Küssner u. Kreitmair: Mercks Jahresber., Jahrg. XLVII (1933).

täten, klonisch-tonische Krämpfe des ganzen Körpers, welche sich wiederholten. 5 Stunden nach der Injektion geht die Maus zugrunde.

Bei der Maus mit 1 Ampulle „Ergotin-Merck" im wesentlichen dieselben Symptome wie bei dem Versuch mit $^1/_2$ Ampulle nur in viel größerem Maße. Schon nach 9 Minuten tonischer Krampf des ganzen Körpers. Nach $2^1/_2$ Stunden ist die Maus zugrunde gegangen.

Versuch mit Ergotin-Merck.

Am 5. VI. 1935, 10 Uhr 59 Minuten. Bei zwei Mäusen (Gewicht je 8 g) wurde $^1/_2$ Ampulle „Ergotin-Merck" zu 1 ccm injiziert. Nach 1 Minute starke Hyperämie des Schwanzes, der Füße und des Rückens sowie auch der Ohren. Beide Ohren gänzlich rot. Nach 5 Minuten Paresen der hinteren Extremitäten. Nach 36 Minuten tonisch-klonische Krämpfe. Nach 80 Minuten beide Mäuse unbeweglich im tonischen Krampfe. Extreme Hyperämie der peripheren Teile. Die Füße sind ganz nach rückwärts gestreckt. Die Krämpfe wiederholen sich. Urin blutig. Nach 5 Stunden 50 Minuten bewegt sich eine Maus und nimmt Nahrung auf, während die andere noch im tonischen Krampfe liegt. Bei beiden Mäusen starke Cyanose der Schwänze und der Füße und des Rückens. Das Fell ist struppig. Am 6. VI. Beide Mäuse sind am Leben geblieben. Sie sind lebhaft, können laufen; es besteht nur noch eine leichte Parese und Hyperämie mittleren Grades. Das Fell ist nicht mehr struppig. 24 Stunden nach dem Versuch ist der Befund normal.

1 ccm Ergotin-Merck. Einer Maus von 8 g Gewicht wurde eine Ampulle Ergotin-Merck zu 1 ccm injiziert. Gleich nach der Injektion intensive Hyperämie der peripheren Teile, dann des ganzen Körpers. Nach 10 Minuten klonisch-tonische Krämpfe und komplette Paresen der hinteren Extremitäten. Nach 20 Minuten tonischer Krampf des ganzen Körpers. Nach 70 Minuten ist die Maus zugrunde gegangen.

Zusammenfassung. Bei erneuerten Versuchen mit Ergotin-Merck bei zwei Mäusen, welche eine $^1/_2$ Ampulle subcutan injiziert bekamen, beobachteten wir folgende Symptome: starke Hyperämie des Schwanzes, der Füße, Fußsohlen und Ohren. Paresen der hinteren Extremitäten, klonisch-tonische Krämpfe, welche sich wiederholen, blutiger Urin. $5^1/_2$ Stunden nach der Injektion erholt sich eine Maus; beide Tiere bleiben am Leben. Nach 24 Stunden normaler Befund. Bei der Maus mit 1 ccm gleich nach der Injektion intensive Hyperämie der peripheren Teile, klonisch-tonische Krämpfe und komplette Paresen der hinteren Extremitäten. Nach 70 Minuten tot.

Wenn wir nun die toxische Wirkung von unserem wässerigem Extrakt aus Ustilago maidis mit der Wirkung von „Gynergen-Sandoz" und „Ergotin-Merck" vergleichen, so kommen wir zur Überzeugung, daß unser Extrakt eine bedeutend stärkere Wirkung bei Mäusen entfaltet.

Bei der akuten Vergiftung mit unserem wässerigen Extrakt aus Ustilago maidis und mit „Ergotin-Merck" haben wir ganz identische Symptome und fast identische pathologisch-anatomische Befunde gesehen. Der Unterschied liegt darin, daß nach Injektionen von je $^1/_2$ ccm des wässerigen Ustilago maidis-Extrakts keine Maus am Leben ge-

blieben ist (vier Mäuse sind nach 10 Minuten bis 2 Stunden bei klonisch-tonischen Krämpfen zugrunde gegangen, und die letzte Maus wurde den nächsten Tag tot vorgefunden), während nach den Injektionen von je $^1/_2$ ccm „Ergotin-Merck" im ersten Versuch eine Maus erst nach 5 Stunden zugrunde ging. Beim zweiten Versuch mit „Ergotin-Merck" sind beide Mäuse am Leben geblieben, und am nächsten Tage war der Befund ganz normal. Wir wollen dabei aufmerksam machen, daß unser jugoslawisches Sporenmaterial, aus dem der Extrakt hergestellt wurde, schon 6 Monate alt war.

Bei der chronischen Vergiftung mit wässerigem Extrakt aus Ustilago maidis haben wir ganz ähnliche Symptome, wie bei der Mutterkornvergiftung hervorrufen können (multiple Gangränen und Paresen).

Vom Ergotamintartrat (Gynergen-Sandoz) wissen wir aus den Untersuchungen anderer Autoren, daß dieses Präparat wochenlang und in großen Dosen ohne Schaden von den Mäusen vertragen wird. Langecker[10] gelang es z. B. nicht, mit Ergotamintartrat eine chronische Vergiftung zu erzeugen.

Nach Langecker[11] ist die Wirkung von 20 g Maisbrand etwa gleich der Wirkung von 0,01 mg Ergotamintartrat. Die Resultate unserer experimentellen Untersuchungen sprechen aber dagegen. Möglicherweise liegt die Ursache dieser Unstimmigkeiten in der wechselnden Giftigkeit der Ustilagodrogen aus verschiedenen Gegenden (Slowakei, Jugoslawien usw.). Da bisher, mit Ausnahme von Rademaker und Fischer[12], die eine geringe Menge Alkaloid (Ustilagin) isolierten, es nicht gelungen ist, durch ähnliche Methoden wie bei der Darstellung der Mutterkornalkaloide „Ustilagoalkaloide" zu isolieren, haben wir Doz. Mikšić gebeten, im nächsten Herbst aus frischem jugoslawischen Sporenmaterial die diesbezüglichen Untersuchungen durchzuführen. Auf Grund der von uns experimentell erzeugten Symptome bei der akuten, wie auch der chronischen Vergiftung mit Ustilago maidis glauben wir uns zu dem Schluß berechtigt, daß in unserem Sporenmaterial der Gehalt an Giften bzw. Alkaloiden sehr groß ist.

Zusammenfassung.

Auf Grund unserer vergleichenden, an Mäusen durchgeführten Untersuchungen über die toxische Wirkung eines wässerigen Extrakts aus Ustilago maidis (jugoslawisches Sporenmaterial, 6 Monate alt) und käuflicher Mutterkornpräparate sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß Ustilago maidis eine viel stärkere Toxizität besitzt als das käufliche Ergotamintartrat und das Ergotin-Merck (Beispiele von Mutterkornpräparaten).

---

[10] Langecker: Med. Klin. **19** (1934). — [11] Langecker: Ebenda **19** (1934); Arch. f. exper. Path. **165** (1932). — [12] Rademaker u. Fischer: J. d. Pharm. et de chim., 5e serie, XVI (1877); The Pharm. J. and Transactions 1877/88; The National Druggst Chem. Zbl. (1887); Z. d. allg. österr. Apothekervereins 1887, S. 25.

Bei den akuten Vergiftungen sind an Mäusen ganz ähnliche Symptome mit unserem wässerigen Extrakt aus Ustilago maidis und mit Ergotin-Merck aufgetreten. Ferner wurden bei diesen Versuchen auch identische pathologisch-anatomische Befunde gefunden, aber doch mit dem bemerkenswerten Unterschied, daß Ustilago maidis eine viel stärkere Wirkung entfaltet. $^1/_2$ ccm unseres wässerigen Ustilago maidis-Extrakts besitzt die gleiche Wirkung wie 1 ccm Ergotin-Merck. Die Ähnlichkeit der hervorgerufenen Symptome gibt Anhaltspunkte für die Annahme, daß in der von uns benutzten jugoslawischen Droge von Ustilago maidis ergotaminähnliche Substanzen, und zwar in sehr hohen Mengen enthalten seien. Bis heute ist es nicht gelungen, bei der experimentellen Mutterkornvergiftung Krampfanfälle, die dem Ergotismus convulsivus entsprächen, hervorzurufen. Es gelang uns bei Verfütterung mit 8%iger Ustilagopolenta nach 14 Tagen klonische Krämpfe zu erzeugen, was aber bei der chronischen Vergiftung mit wässerigem Ustilagoextrakt nicht gelang. Hierbei sind nur multiple Gangränen und Paresen der hinteren Extremitäten hervorgerufen worden, also ganz ähnliche Erscheinungen wie bei der chronischen Mutterkornvergiftung.

Unsere Untersuchungen sind hervorgegangen aus dem klinischen Gesichtskreis des Ustilaginismus-Mayerhofer und bedeuten eine toxikologische Stütze für die von Mayerhofer für einen Teil der akrodynen Erkrankungen des Kindesalters angenommene Ustilagoätiologie.

Aus dem Pharmakognostischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. L. Kofler) und dem Pharmakologischen Institut (Vorstand: Prof. A. Jarisch) der Universität Innsbruck.

Besteht ein Unterschied in der pharmakologischen Wirkung von Veramon und dem Gemenge seiner Komponenten?

Von

R. Fischer und **H. Salzer.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. VII. 1935.)

Auf Grund von Kristallisationsversuchen und kristalloptischen Bestimmungen konnten Kofler und Fischer[1] zeigen, daß zwischen Lösungen, die einerseits aus Veramon und andererseits aus einem bloßen Gemisch von Veronal und Pyramidon hergestellt waren, keinerlei Unterschied besteht. Aus diesen Feststellungen zogen sie den Schluß: „Es dürfte daher auch für die therapeutische Wirkung gleichgültig sein, ob man Veramon oder ein einfaches Gemisch von 28,5% Veronal und 71,5% Pyramidon verwendet". In einer vor kurzem erschienenen Veröffentlichung „Über die pharmakologische Wirkung von Additionsverbindungen und Gemengen" treten Starkenstein und Klimesch[2] dieser Schlußfolgerung, die sie als „bloße Annahme" bezeichnen, entgegen und suchen durch Tierversuche zu beweisen, daß die Molekülverbindung eine schnellere analgetische Wirkung herbeiführt als das Gemenge ihrer Komponenten.

Dies zwingt uns, eingehender darzulegen, auf Grund welcher Tatsachen Kofler und Fischer[1] zu jener das Veramon betreffenden Schlußfolgerung gelangten. Hierbei wird das Verhalten der Molekülverbindung in Lösung eingehender zu erörtern sein.

Starkenstein[3] bezeichnete ursprünglich das Veramon als eine Molekülverbindung zwischen zwei Molekülen Pyramidon und einem Molekül Veronal von der Formel $C_{34}H_{46}N_8O_5$. Die Darstellung der neuen Verbindung erfolgte „unter Einhaltung bestimmter Bedingungen nach gründlicher Durchmischung beider Komponenten in organischen Lösungsmitteln und schließlichem Zusammenschmelzen bei Ausschluß von Lösungsmitteln unter Einhaltung einer bestimmten Temperatur". Der Frage nach der chemischen Einheitlichkeit legte Starkenstein eine große Bedeutung bei, weil er die Meinung vertrat, daß die Verbindung ungespalten re-

---

[1] Kofler, A. u. R. Fischer: Arch. Pharm. u. Ber. d. Dsch. pharmaz. Ges. **270**, 441 (1932). — [2] Starkenstein, E. u. K. Klimesch: Arch. f. exper. Path. **176**, 494 (1934). — [3] Starkenstein, E.: Therapeutische Halbmonatsh. **35**, 629 (1921).

sorbiert werde und dadurch einen rascheren Eintritt der Wirkung ermögliche.

Von Herzog[4], Pfeiffer[5], Rheinbold und Kircheisen[6] wurde später nachgewiesen, daß jene einheitliche Verbindung zwischen 2 Molekülen Pyramidon und 1 Molekül Veronal nicht existiert. Wohl aber bildet sich aus je 1 Molekül Pyramidon und Veronal eine kristallisierte Molekülverbindung, die nach ihrem Entdecker als Pfeifferscher Körper bezeichnet wird. Die Existenz dieser Verbindung wurde weiterhin auf verschiedenen Wegen von Rheinbold und Kircheisen[6], Hertel[7], Kofler und Fischer[1] bestätigt und wird heute von niemandem bezweifelt. Dementsprechend bezeichnen jetzt Starkenstein und die Schering-Kahlbaum A.-G. als Erzeugerin, das Veramon nicht mehr als einheitliche chemische Verbindung, sondern als Mischung von 1 Molekül Pfeiffer-Körper und 1 Molekül Pyramidon.

Nun vertritt Starkenstein in seiner neuesten Arbeit mit Klimesch den Standpunkt, der Pfeiffer-Körper bedinge, daß das Veramon besser wirke als das einfache Gemenge der Komponenten, weil er ungespalten resorbiert werde und im Organismus anderen, und zwar therapeutisch günstigeren Schicksalen unterliege, wie bei der Zufuhr einer bloßen Mischung der Komponenten.

Für die Frage, ob dem Pfeiffer-Körper eine therapeutische Sonderstellung zukomme, ist nicht maßgebend, daß er in Kristallform existiert, sondern wie er sich in Lösung verhält und da ergibt sich, daß er weitgehend zerfällt. Dies folgt schon aus der Definition der Molekülverbindung im allgemeinen; nach Hertel und Römer[8] ist eine Molekülverbindung ein Körper, der aus zwei verschiedenen Molekülarten in stöchiometrischem Verhältnis zusammengesetzt ist, ein eigenes, von dem der Komponenten unabhängiges Kristallgitter aufbaut und in Lösung wie beim Verdampfen, unter Befolgung des Massenwirkungsgesetzes in seine Komponenten zerfällt.

Im besonderen ergibt sich der Zerfall der Pfeifferschen Molekülverbindung beim Auflösen in Wasser aus folgenden Beobachtungen: Nach Pfeiffer erhält man die Molekülverbindung durch Kristallisation aus wässeriger Lösung, und zwar in optimaler Ausbeute, wenn ein Überschuß von Pyramidon vorhanden ist. Pfeiffer löst 4 g Pyramidon und 1 g Veronal in der Wärme und engt die Lösung ein. Beim Abkühlen erhält man zunächst Kristalle der Additionsverbindung in einer Ausbeute von

---

[4] Herzog, I.: Apoth. Z. **37**, 415 (1922); Ber. d. Dtsch. pharmaz. Ges. **33**, 57 (1923). — [5] Pfeiffer, P.: Z. f. physiol. Chem. **146**, 98 (1925). — [6] Rheinbold, H. u. M. Kircheisen: Arch. d. Pharm. u. Ber. d. Dtsch. pharmaz. Ges. **263**, 513 (1925). — [7] Hertel, E.: Z. f. physik. Chem, Bodenstein-Festband, 267 (1931). — [8] Hertel, E. u. G. H. Römer: Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **63**, 2446 (1930).

1.3—1.6 g; wird die Mutterlauge weiter eingedampft, so scheidet sich ein Kristallgemisch aus, bestehend aus der Molekülverbindung und dem überschüssigen Pyramidon.

Stellt man nun eine warm gesättigte Lösung der reinen Molekülverbindung her und läßt abkühlen, dann erhält man, wie Kofler und Fischer fanden, zunächst reine Veronalkristalle, später die kristallisierte Molekülverbindung und zum Schluß ein Gemisch dieser mit Kristallen von reinem Pyramidon. Die Vorgänge, die sich hierbei abspielen, sind folgende: Die Molekülverbindung wird beim Auflösen im Wasser weitgehend zerlegt; beim Abkühlen scheidet sich infolge seiner Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser (1 : 168) zunächst ein Teil des Veronals ab. Dadurch kommt es zu dem Pyramidonüberschuß, der für das Ausfallen der Molekülverbindung notwendig ist, und zum Schluß kristallisiert jener Pyramidonanteil aus, der zu Beginn den Anschluß an das Veronal versäumt hatte.

Die Ausbeute an Kristallen der Molekülverbindung ist beim Arbeiten in der Wärme eine bessere als bei Zimmertemperatur, weil in heißem Wasser die Löslichkeit des Pyramidons und Veronals ungefähr gleich groß ist, während sich bei Zimmertemperatur vom Pyramidon ungefähr 9mal mehr löst als vom Veronal. Die Bedingungen für die Bildung und Haltbarkeit des Pfeiffer-Körpers in wässeriger Lösung sind daher in der Kälte weniger günstig als in der Hitze.

Derartige Kristallisationsversuche verlaufen nach Kofler und Fischer in ganz gleicher Weise, wenn Veronal und Pyramidon in molarem Verhältnis 1 : 1 in Wasser gelöst wurden. Niemand kann unterscheiden, ob man von der Pfeifferschen Molekülverbindung oder von einem Gemenge der Komponenten ausgegangen war, denn es stellt sich in jedem Falle der gleiche Endzustand ein.

Das Verhalten des Systems erinnert entfernt an das Verhalten gelöster Salze, unterscheidet sich von diesen jedoch grundsätzlich durch folgendes: Während beim Einengen einer Salzlösung die Dissoziationsprodukte, die Anionen und Kationen, sich wieder quantitativ vereinigen und die Salze daher beim Umkristallisieren restlos wiedergewonnen werden, vereinigt sich beim Pfeifferschen Körper ein Teil der Komponenten nicht mehr.

Der Grund liegt darin, daß bei den Salzen die starken Hauptvalenzkräfte die Wiedervereinigung erzwingen, bei der Additionsverbindung hingegen die schwachen intramolekularen Affinitäten trennende Einflüsse des Lösungsmittels wirksam bleiben lassen. Daß Lösungsaffinitäten tatsächlich über den Bestand des Pfeiffer-Körpers entscheiden, zeigen die folgenden Versuche, aus denen hervorgeht, daß sich aus der Molekülverbindung die einzelnen Komponenten durch Lösungsmittel „extrahieren“ lassen.

Behandelt man die Molekülverbindung mit wenig Wasser in einem Glasrohr nach Art eines Perkolators, so enthält die abtropfende Flüssigkeit Pyramidon und Veronal entsprechend deren Löslichkeit in Wasser; da aber bei Zimmertemperatur Pyramidon viel leichter löslich ist, bleibt schließlich reines Veronal im Röhrchen zurück.

Übergießt man den Pfeiffer-Körper in einem Becherglas mit so viel Wasser, daß noch ein Teil ungelöst bleibt und untersucht den Bodenkörper nach einiger Zeit, so findet man nahezu reines Veronal. Das Pyramidon ist aus der Molekülverbindung herausgelöst worden, während zur Lösung

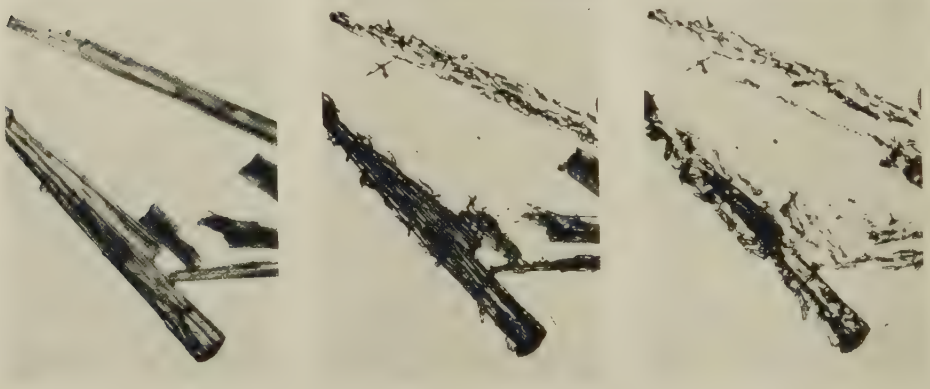


Abb. 1. Abb. 2. Abb. 3.

Die Zerlegung des Pfeifferschen Körpers durch Wasser unter dem Mikroskop. (Deckglaspräparat mit wenig Wasser, Vergr. 20fach.)

Abb. 1. Sofort nach dem Einlegen: Man erkennt die charakteristischen, längsgestreiften Kristalle des Pfeifferschen Körpers.

Abb. 2. Nach 7 Min.: Gleichzeitig mit dem Beginn der Auflösung des Pfeifferschen Körpers sieht man die Abscheidung von Veronalkristallen.

Abb. 3. Nach etwa $^3/_4$ Std.: An Stelle der Kristalle des Pfeifferschen Körpers findet sich ein Gewirr kleiner Kristalle, die aus reinem Veronal bestehen, wie es sich durch die Bestimmung des Schmelzpunktes und durch die kristalloptische Untersuchung ergab.

des Veronals die Menge des Wassers nicht ausreichte. Diesen Vorgang kann man auch unter dem Mikroskop verfolgen, wenn man Kristalle der Molekülverbindung in einem Tropfen Wasser zwischen Objektträger und Deckglas bringt und Sorge trägt, daß kein Wasser verdunstet. Schon nach wenigen Sekunden sieht man auf und neben dem sich langsam lösenden Pfeiffer-Körper die charakteristischen Kristalle des Veronals entstehen, die schließlich nach dem völligen Verschwinden des Pfeiffer-Körpers allein das Gesichtsfeld beherrschen. Die entstandenen Kristalle wurden durch den Mikroschmelzpunkt eindeutig als Veronal identifiziert. Abb. 1—3 zeigen einige Stadien der Zersetzungsvorgänge, wie sie unter dem Mikroskop bei Wasserzugabe beobachtet werden.

Behandelt man die Molekülverbindung mit Benzol, so löst dieses das Pyramidon heraus und zurück bleiben Kristalle von reinem Veronal; umgekehrt löst Pentan das Veronal heraus und hinterläßt die Pyramidonkristalle.

Diese Feststellungen lehren, daß der Komplex Veronal-Pyramidon außerordentlich labil ist und allein durch Lösungseinflüsse zerlegt wird; in welchem Ausmaß dies der Fall ist, läßt sich nicht ohne weiteres angeben, doch darf man annehmen, daß hierfür die Konkurrenz der Lösungsaffinitäten mit den Molekularaffinitäten entscheidend ist, wobei die ersteren weitaus überwiegen.

Für die pharmakologische Beurteilung des Pfeiffer-Körpers ist, wie Kofler und Fischer hervorgehoben haben, ausschlaggebend, daß in Lösung der gleiche Endzustand auftritt, gleichgültig, ob von der kristallisierten Molekülverbindung oder dem bloßen Gemenge der Komponenten ausgegangen wurde. Sollten aus der Lösung im Sinne von Starkenstein und Klimesch Pyramidon-Veronalkomplexe im Darme unzerlegt resorbiert werden können, was jedoch mit Rücksicht auf ihre vorhin bewiesene leichte Spaltbarkeit durch Lösungsaffinitäten recht unwahrscheinlich ist, so ist dies für die aufgeworfene Frage bedeutungslos, denn die gleichen Komplexe bilden sich, wenn Veronal und Pyramidon für sich gelöst werden.

Im Schrifttum über Veramon findet sich die Angabe, der Pfeiffersche Körper sei in Wasser unzersetzt löslich; soviel wir sehen, geht dies auf eine irrige Auslegung des folgenden Satzes von Pfeiffer zurück: „In Wasser ist die Verbindung klar löslich, durch Benzol wird sie sofort unter Veronalabscheidung zersetzt". Wie aus den vorhin mitgeteilten Versuchen hervorgeht, ist unter „klar löslich" durchaus nicht „unzersetzt löslich" zu verstehen, denn man braucht nur entsprechend wenig Wasser zu nehmen und man erhält Veronalabscheidung wie mit Benzol.

Starkenstein und Klimesch weisen darauf hin, daß im Organismus ein anderes Milieu herrscht als im Reagenzglas. Reagenzglasversuche gestatten somit nicht, therapeutische Fragen endgültig zu entscheiden. Man kann gewiß im Laboratoriumsversuch nicht alle Bedingungen reproduzieren, die das Veramon im Organismus antrifft. Um wenigstens einen Faktor herauszugreifen, stellten wir Versuche mit verschiedener Wasserstoffionenkonzentration an. Dabei zeigte es sich, daß unsere obigen Feststellungen nur bei Verwendung von neutralem Wasser gelten. Verschiebt man die p_H der wässerigen Lösungen des Pfeiffer-Körpers oder der Komponenten nach der alkalischen Seite, so kristallisiert immer weniger Molekülverbindung aus und hat man eine dem vorhandenen Veronal äquivalente Menge Natronlauge zugesetzt, so unterbleibt die Fällung des Pfeiffer-Körpers ganz, weil das Veronal im Natrium einen viel anhänglicheren Partner als im Pyramidon gefunden hat. Unter dem Gesichts-

punkt dieses einen Faktors sind daher im Organismus die Bedingungen für die Beständigkeit der Molekülverbindung eher ungünstiger als bei den oben geschilderten Versuchen, da das Veronal bekanntlich als Natriumsalz im Blute kreist.

Zur Stütze ihrer Auffassung, daß der Molekülverbindung im Gegensatz zu einfachen Gemengen von Veronal und Pyramidon eine therapeutische Sonderstellung zukomme, teilen Starkenstein und Klimesch Tierversuche mit. In diesen Versuchen wurde nämlich beobachtet, daß Kaninchen und Meerschweinchen nach Veramon bzw. der Molekülverbindung in geeigneter Dosierung früher einschliefen, als bei Verabreichung der entsprechenden Veronal-Pyramidongemenge. Diese Versuche sind von vornherein dem Einwande zugänglich, daß es schwer fällt, festzustellen, wann ein Kaninchen oder Meerschweinchen als eingeschlafen bezeichnet werden soll, da jene Tiere keine typische Schlafstellung zeigen. Hier können nur exakt messende Versuche entscheiden, in der Art, wie sie Magnus[9] zum Vergleich der Wirkungen von Pyramidon, Veramon und Veronal angestellt hat.

Wir verglichen daher nach der von Magnus ausgearbeiteten Methode unter Kontrolle der Körperstellreflexe die Wirkung von Veramon, ferner von einem Gemenge, enthaltend 28,5% Veronal und 71,5% Pyramidon und von Veronal allein am Kaninchen. (Lösung in Wasser, Schlundsonde.)

Die geprüften Mengen entsprachen in 10 Versuchen 1,6 Millimol Veronal = 1 g, Veramon = 0,285 g Veronal pro Kilogramm. Bei diesen Mengen berichten Starkenstein und Klimesch über die größten Unterschiede. In 2 Versuchen wurden 1,1 Millimol geprüft.

Unsere Ergebnisse waren vollständig negativ; zwischen den mit Veramon und mit dem entsprechenden Gemische behandelten Tieren fand sich kein das Ausmaß der individuellen Variationen überschreitender Unterschied. Wir verzichten auf eine genaue Wiedergabe der Protokolle, da sich unsere Ergebnisse mit Veramon und Veronal vollständig mit jenen von Magnus decken und wir deshalb auf die Tabellen von Magnus verweisen können.

Zur Ergänzung untersuchten wir ferner mit Hilfe der Methodik von Magnus am Kaninchen das Fortschreiten der Narkose einmal nach Verabreichung des reinen Pfeifferschen Körpers, das andere Mal nach einem Gemenge von 44,35% Veronal und 55,65% Pyramidon in 5 Versuchen. In beiden Fällen verlief die Ausschaltung der Körperstellreflexe zeitlich und ihrem Ausmaß nach vollkommen parallel.

Die Ergebnisse unserer Tierversuche stimmen somit vollständig mit den Ergebnissen der physikalisch-chemischen Prüfung überein, die dartun, daß sich eine Lösung der Pfeifferschen Molekülverbindung genau so

[9] Magnus, R.: J. of Pharm. and Exp. Therap. **29**, 35 (1926).

verhält, als wären die beiden Komponenten für sich allein gelöst worden. Die Tierversuche verliefen, als wäre der Pfeiffersche Körper gar nicht entdeckt.

Zusammenfassung.

Lösungen der Pfeifferschen Verbindung von 1 Molekül Veronal und 1 Molekül Pyramidon sind von Lösungen der beiden Komponenten chemisch-physikalisch nicht unterscheidbar, da sich derselbe Endzustand einstellt, gleichgültig, ob die Molekülverbindung oder die Einzelbestandteile zur Lösung gebracht wurden.

In quantitativ messenden Versuchen nach der Methodik von Magnus ließ sich am Kaninchen kein Unterschied in der pharmakologischen Wirksamkeit zwischen der Pfeifferschen Molekülverbindung und dem einfachen Gemenge von Veronal und Pyramidon nachweisen.

Aus dem Pharmakologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. A. Jarisch) und dem Pharmakognostischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. L. Kofler) der Universität Innsbruck.

Über die Toxizität von Pyramidon-Veronal-Gemischen.

Von

H. Salzer und R. Fischer.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. VII. 1935.)

Bei den in der vorhergehenden Mitteilung erwähnten Tierversuchen zeigte sich, daß die mit großen Dosen von Pyramidon-Veronal-Gemischen bzw. Veramon behandelten Kaninchen länger in Narkose blieben. als die mit gleich großen Veronalgaben ohne Pyramidon behandelten. Es gingen auch gleich viel Kombinationstiere wie Veronaltiere ein.

Diese Beobachtung schien darauf hinzuweisen, daß die bekannte entgiftende Gegenwirkung des Pyramidons gegenüber dem Veronal (Starkenstein[1], Magnus[2], Käer und Loewe[3], Pohle und Spieckermann[4] u.a.) ihrem Umfange und ihrer Auswirkung nach nicht so bedeutend sei, wie vielfach angenommen wird.

Wie haben deshalb den Ablauf der Vergiftung durch Veronal allein verglichen mit dem Ablauf der Vergiftung durch die Kombination, wobei durch 2–3 Tage das Verhalten der Körperstellreflexe nach der Methode von Magnus, die Frequenz sowie gelegentlich das Volumen der Atmung, die Körpertemperatur sowie die Ausscheidung des Veronals im Harn verfolgt wurden.

Hierbei zeigte sich, daß die Gegenwirkung des Pyramidons nur auf die ersten Stunden beschränkt ist. In dieser Zeit läßt sich mit aller Deutlichkeit feststellen, daß das Pyramidon die Lähmung der Körperstellreflexe durch Veronal aufhebt bzw. verzögert; unsere Beobachtungen decken sich diesbezüglich vollständig mit den von Magnus tabellenmäßig mitgeteilten Feststellungen. Später verschwindet aber der Unterschied zwischen den Veronal- und den Kombinationstieren allmählich, und nach 6–12 Stunden liegen alle Tiere in gleich tiefer Narkose. Die Rückkehr der Reflexe erfolgt am nächsten Tage, und zwar bei den Veronaltieren früher und rascher; es kam wiederholt vor, daß diese bereits normal sitzen konnten und fraßen, während die Kombinationstiere noch in Seitenlage verharrten. Bei den

[1] Starkenstein, E.: Therap. Halbmonatsh. 1921, S. 629; Klin. Wschr. **1**, 114 (1925). — [2] Magnus, R.: J. of Pharm. **29**, 35 (1926). — [3] Käer, E. u. S. Loewe: Schmerz **1**, 11 (1928). — [4] Pohle, K. u. W. Spieckermann: Arch. f. exper. Path. **162**, 685 (1931).

Tieren, die Pyramidon erhalten hatten, war die Erholung oft um 24 Stunden verzögert.

Das gleiche kam im Verhalten der Atmung zum Ausdruck. Abb. 1 zeigt die Veränderungen der Frequenz bei 27 Kaninchen; 9 Tiere hatten 0,285 g kg Veronal allein erhalten; 9 Tiere ein Gemenge, bestehend aus 0,285 g kg Veronal und 0,715 g kg Pyramidon und 9 Tiere 1,0 g/kg Veramon,

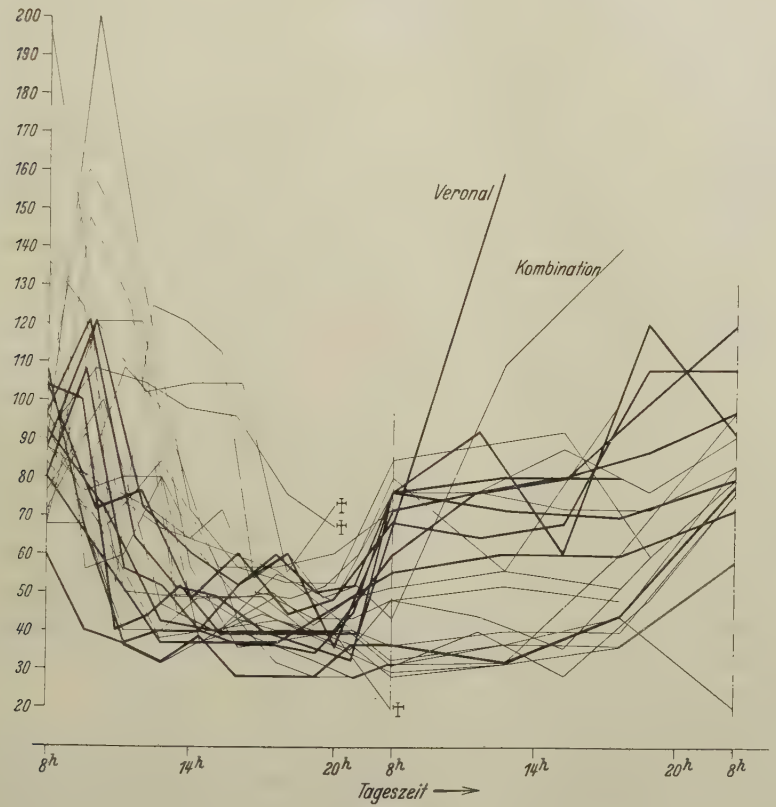


Abb. 1. Frequenz der Atmung.

das gleichviel Veronal und Pyramidon enthielt wie das Gemenge. Man erkennt zunächst, daß beträchtliche individuelle Unterschiede bestehen und ferner, daß der Pyramidonzusatz entsprechend der Angabe Starkensteins das Absinken der Frequenz häufig verzögert und daß im Anfange sogar beträchtliche Frequenzsteigerungen (mit hächelnder Atmung) vorkommen. Das Frequenzminimum wird bei den Veronaltieren früher erreicht, hält aber nicht so lange an; während viele Kombinationstiere das Minimum erst am nächsten Morgen erreichen, ist bei den meisten Veronaltieren die Frequenz um diese Zeit bereits wieder deutlich angestiegen. —

Zwischen dem Veramon und dem bloßen Gemenge seiner Komponenten war kein Unterschied festzustellen.

Abb. 2 zeigt das Verhalten des mit Hilfe der Gasuhr bestimmten Atemvolumens in 4 weiteren Versuchen; hier hielt ebenfalls die Verminderung bei den Kombinationstieren länger an und war auch am dritten Tage noch vorhanden.

Auch die Körpertemperatur zeigte einen ganz ähnlichen Gang. Man könnte hier daran denken, daß die lähmende Wirkung des Pyramidons auf das Temperaturzentrum die analoge des Veronals (Jacobj und Roemer[5]) verstärkt. Doch läßt sich dies nicht ohne weiteres entscheiden, da beim Kaninchen abnorme Körperstellung allein schon die Temperaturregulierung beeinträchtigt (Heller und Smirk[6]). Auch eine bloße Verzögerung im Wiedereintritt normaler Körperhaltung kann deshalb mittelbar die Körpertemperatur beeinflussen. Dies muß bei unseren Versuchen deshalb besonders berücksichtigt werden, weil die Tiere zur Gewinnung des Harns in metallenen Stoffwechselkäfigen gehalten wurden und die Raumtemperatur 14—18° betrug, was die Auskühlung begünstigte.

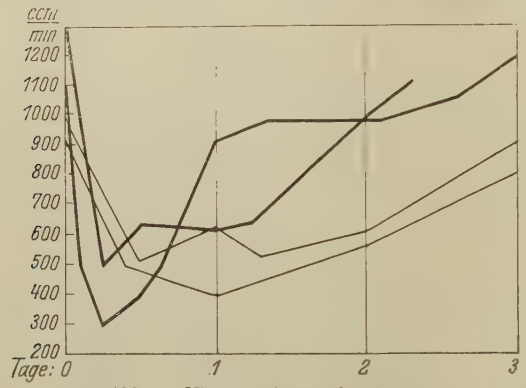


Abb. 2. Minutenvolumen der Atmung.

Es ergibt sich somit, daß der Einfluß des Pyramidons auf den Ablauf der Vergiftung mit höheren Dosen von Veronal ein zweiphasiger ist: erst Verzögerung des Eintritts, dann Verzögerung der Erholung.

Bei jedem Versuche, die Erscheinung zu erklären, muß berücksichtigt werden, daß sich bei der Vergiftung mit der Kombination zahlreiche Teilvorgänge überlagern und mit verschiedener Geschwindigkeit ablaufen. Das Pyramidon wird rasch voll wirksam, wie man sich bei der Vergiftung mit Pyramidon allein leicht überzeugen kann, wogegen sich die Veronalwirkung nur langsam vertieft (Klimesch[7]); während aber diese lange anhält, klingt jene auch bei eben untertödlichen Dosen bald ab, was wohl mit den verschiedenen Zerstörungs- bzw. Ausscheidungsbedingungen der beiden Gifte zusammenhängt. Ferner wirken beide lähmend auf das Temperaturzentrum und dies kann mittelbar die Ausscheidung des Veronals durch die Nieren hemmen; schließlich ist bekannt, daß große Pyramidon-

[5] Jacobj, C. u. C. Roemer: Arch. f. exper. Path. **66**, 261 (1911). — [6] Heller, H. u. F. Smirk: J. of Physiol. **76**, 1 (1932). — [7] Klimesch, K.: Arch. f. exper. Path. **172**, 10 (1933).

Versuch Nr.		Tiergewicht	Verabreichte Veronalmenge	Ausgeschiedene Veronalmenge in %		
				1. Tag	2. Tag	Gesamt
1	*G*	2250	0,64	31	23	54
	Vn	2200	0,63	32	24	56
	V	1850	0,55	39	26	65
2	*G*	2050	0,58	22	tot	
	Vn	2100	0,60	21	tot	
	V	2300	0,655	34	24	58
3	*G*	2100	0,60	25	23	48
	Vn	2150	0,61	27	21	48
	V	2000	0,57	35	30	65
4	*G*	1900	0,54	27	15	42
	Vn	1900	0,54	29	18	47
	V	1700	0,48	38	25	63
5	*G*	1800	0,51	20	tot	
	Vn	1750	0,50	tot		
	V	2000	0,57	40	26	66
6	*G*	2500	0,71	22	tot	
	Vn	2650	0,755	26,5	tot	
	V	1850	0,53	37	23	60
7	*G*	1900	0,54	31	19	50
	Vn	2100	0,60	32	20	52
	V	1700	0,485	42	22,4	64,4
8	*G*	1930	0,55	21	14	35
	Vn	1950	0,56	22	15	37
	V	2150	0,60	35	20	55

Die Tiere erhielten mit der Schlundsonde in Wasser gelöst pro kg: G = Gemenge von 0,285 g Veronal + 0,715 g Pyramidon; Vn = 1 g Veramon; V = 0,285 g Veronal.

gaben unmittelbar die Nierenfunktion beeinträchtigen (Gessler, Averbuck, Brings, Scherf und Lotze[8]); Pohlisch und Panse[9] berichten sogar über klinische Nierenschädigung nach Veramonvergiftung beim Menschen.

Tatsächlich ergab die Bestimmung der Veronalausscheidung eine beträchtliche Hemmung durch den Pyramidonzusatz.

Da ganz allgemein ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Dauer der Narkose und der Ausscheidung des Veronals durch die Nieren angenommen wird, erscheint die von uns beobachtete Verzögerung der Erholung durch die Verlangsamung der Veronalausscheidung ausreichend erklärt.

[8] Gessler, H.: Arch. f. exper. Path. **98**, 257 (1923); Averbuck, S. H.: Ebenda **157**, 330 (1930); Scherf, D.: Klin. Wschr. **1931**, S. 1110; Lotze: Med. Klin. **1934**, S. 1628; Brings, L.: Arch. f. exper. Path. **162**, 515 (1931). — [9] Pohlisch, K. u. F. Panse: Schlafmittelmißbrauch. Thieme 1934.

Unsere Beobachtungen veranlaßten uns, die im Schrifttum mehrfach erörterte Frage, ob Pyramidonzusatz tödliche Veronaldosen in untertödliche zu verwandeln vermöge, neuerlich zu prüfen.

Beim Kaninchen berichten Käer und Loewe[3] über einen derartigen Antagonismus; sie nahmen als mittlere tödliche Veronalgabe bei ihrem Tiermaterial 0,45 g kg an und sahen, daß bei Pyramidonzusatz mehrfach 0,5, einmal sogar 0,55 g kg überstanden wurden. In gleicher Weise wurde der tödliche Grenzwert der Isopropyl-allyl-Barbitursäure durch Pyramidon etwas erhöht[10].

Beim Meerschweinchen hingegen vermißten die Genannten einen derartigen Antagonismus von Pyramidon und Veronal[11]; ebenso bei der Kombination von Pyramidon mit Isopropyl-allyl-Barbitursäure[10], sowie mit Trichlorurethan[11].

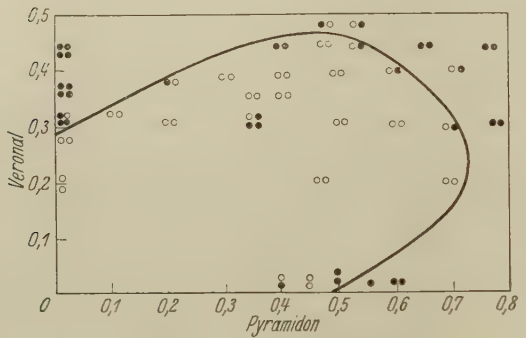


Abb. 3. ● tödlich, o nicht tödlich.

Bei der Maus wiederum fanden Pohle und Spieckermann[4] einen ausgesprochenen Antagonismus.

Da offenbar zwischen den einzelnen Tierarten Unterschiede bestehen, prüften wir noch das Verhalten der weißen Ratte. Das beigegebene Nomogramm nach Loewe wurde auf Grund von 74 Einzelversuchen, die vorwiegend in den uns interessierenden Teil des Kombinationsfeldes gelegt worden war, gezeichnet. Die Kurve gibt die Grenze zwischen den tödlichen und untertödlichen Kombinationen an. Man erkennt deutlich einen entgiftenden Einfluß des Pyramidons auf das Veronal, aber auch einen solchen des Veronals auf das Pyramidon.

Sucht man nach einer Ursache für das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Tierarten, so könnte man daran denken, daß möglicherweise Unterschiede in der Anfälligkeit des Respirationstraktes bzw. in der Neigung zur Entwicklung von Pneumonien eine Rolle spielen, denn Ratten sterben an Veronal binnen 24 Stunden oder überhaupt nicht (Vogt[12], Nielsen, Higgins und Spruth[13]) und bekommen keine Pneumonie, wogegen bei Meerschweinchen[14] der Spättod an Pneumonie häufig ist; dies ist auch bei Hunden der Fall[15] und, wie bekannt, auch bei Kaninchen. Es macht den

[10] Käer, E. u. S. Loewe: Schmerz **2**, 323 (1929). — [11] Käer, E. u. S. Loewe: Arch. f. exper. Path. **114**, 327 (1926); **127**, 308 (1928). — [12] Vogt, M.: Ebenda **152**, 341 (1930). — [13] Nielsen, C., J. A. Higgins u. H. C. Spruth: J. of Pharm. **26**, 371 (1926). — [14] Valcher-Collomb, R.: C. r. Sc. Biol. Paris **108**, 981 (1931). — [15] Coronedi, G.: Arch. di Sci. biol. **12**, 299 (1928).

Eindruck, als käme der Antagonismus besonders da lebensrettend zur Auswirkung, wo primäre Zentrenlähmung die häufigere Todesart ist, nicht aber, wo Neigung zu Komplikationen besteht.

Damit könnte auch zusammenhängen, daß wir bei unseren Kaninchen, wie einleitend erwähnt wurde, im Gegensatz zu Käer und Loewe keinen schützenden Einfluß des Pyramidons beobachteten (wir verloren in den Parallelversuchen von 20 Veronaltieren 3, von 37 Kombinationstieren 7), denn in unserem Kaninchenstalle war im vergangenen Winter eine Stallinfektion mit dem bekannten Schnupfen abgelaufen; zur Zeit der Versuche schienen die Tiere zwar klinisch gesund, entwickelten aber in der Veronalvergiftung eine starke Sekretion aus der Nase mit heftigen Niesanfällen, wie man sie bei Kaninchen nur gelegentlich[5], häufig jedoch bei Katzen[13], nach Barbitursäurederivaten beobachtet. Es bestand also bei unseren Kaninchen zweifellos eine latente Erkrankung des Atmungsapparats und diese kann die Widerstandsfähigkeit unserer Tiere herabgesetzt haben.

Was die Verhältnisse am Menschen betrifft, so hält Hendrych[16] einen schützenden zentralen Antagonismus des Pyramidons gegen das Veronal für erwiesen, weil in Selbstmordversuchen Vergiftungen mit Veramonmengen, die Veronal bis zu 6 g enthielten, überstanden wurden. Diese Schlußfolgerung ist jedoch nicht zwingend, denn nach Littell[17] sollen in einem Falle sogar 80 g Veronal, die im Laufe von 12 Tagen genommen wurden, vertragen worden sein, und Pohlisch und Panse[9] berichten über 50 geheilte Fälle mit 6—25 g Veronal. Es spielen auch bei der Veronalvergiftung die individuelle Widerstandskraft und die eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen eine große Rolle. Im Laufe der letzten Jahre verfolgte der eine von uns (Fischer) die Innsbrucker Veronalvergiftungen zum Zwecke der Veronalbestimmung im Liquor und sah 34 Vergiftungen mit 3—20 g gut ausgehen; die geringste mit Sicherheit festgestellte tödliche Menge betrug 8 g.

Der glückliche Umstand, daß keine tödlichen Veramonvergiftungen bekanntgeworden sind, kann wohl auch damit zusammenhängen, daß das Veramon nur 28,5% Veronal enthält, dieses somit auf ein Drittel verdünnt ist, und daß die reflexsteigernde Wirkung des Pyramidons im Beginn der Vergiftung die Brechneigung erhöht, wodurch es gelegentlich zur Entfernung des Giftes kommen dürfte; tatsächlich wird nach großen Veramondosen über Erbrechen berichtet, was bei der reinen Veronalvergiftung kaum vorkommt.

Wie immer diese Dinge auch liegen mögen — die Tatsache, daß kein Veramontod vorgekommen ist, bleibt bestehen und erhöht den therapeutischen Wert der ausgezeichneten Starkensteinschen Kombination, deren analgetische Wirkung an die des Morphins heranreicht; hierzulande

[16] Hendrych, F.: Vergiftungsfälle **5**, 77 (1934). — [17] Zit. nach Gower, W. E. u. A. L. Tatum: J. of Pharm. **37**, 480 (1929).

wird bei der Bergung verunglückter Touristen vom Veramon mit dem besten Erfolg Gebrauch gemacht.

Dennoch sollte das Veramon nicht für ganz harmlos gehalten werden; zwar wirkt das Pyramidon, wie Starkenstein gefunden hat, der zentralen Lähmung durch das Veronal entgegen, und es hemmt auch das Veronal die Pyramidonkrämpfe, doch decken sich die Wirkungsmaxima, wie hier dargetan wurde, nicht so vollständig, daß man von einer völligen gegenseitigen Entgiftung der beiden Komponenten, für die doch verhältnismäßig niedrige Maximaldosen bestehen, sprechen könnte. Ferner ist die gleichsinnige Wirkung auf das Temperaturzentrum unerwünscht, und schließlich muß die Möglichkeit, daß das Pyramidon durch Verzögerung der Veronalausscheidung die Dauer des narkotischen Zustandes verlängern kann, bedenklich erscheinen, weil damit die Gefahr der Lungenkomplikation wächst. Die primäre Zentrenlähmung ist bei der Veronalvergiftung des Menschen eine Ausnahme und nach Popper[18] bestimmt das Verhalten der Lunge ihre Prognose.

Zusammenfassung.

1. Bei Vergiftungen mit Gemischen von Pyramidon und Veronal klingt die zentrale Gegenwirkung des Pyramidons verhältnismäßig rasch ab, so daß schließlich eine reine Veronalwirkung zum Vorschein kommt.

2. In der Kombination verzögert das Pyramidon bei Vergiftungen mit höheren Dosen die Ausscheidung des Veronals und verlängert dadurch den narkotischen Zustand.

[18] Popper, L.: Akute Vergiftungen. Wien 1933.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
(Dir. Prof. Dr. E. Keeser).

Untersuchungen über die Ausscheidung von Cocain.

Von

H. A. Oelkers und E. Vincke.

(Eingegangen am 5. VII. 1935.)

In einer früheren Mitteilung[1] wurde berichtet, daß die Ausscheidung von Cocain bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden im Urin nach einer oder nach mehreren subcutanen Injektionen von Cocainum hydrochloricum sehr gering ist und nur etwa 1% der zugeführten Menge beträgt. Mit diesem Befund konnten wir nicht recht in Einklang bringen, daß sich bei der Untersuchung der Verteilungsverhältnisse des Cocains im Tierkörper (Meerschweinchen) ergab, daß die Nieren schon kurze Zeit nach einer subcutanen Cocaininjektion verhältnismäßig viel von diesem Alkaloid enthalten — mehr als andere Organe. Zur Erklärung wurde damals angenommen, daß möglicherweise neben einer Zerstörung des Alkaloids im alkalischen Urin eine Rückresorption in der Blase für die geringen im Urin wiedergefundenen Cocainmengen verantwortlich gemacht werden könnte. Experimentelle Belege für diese Auffassung konnten durch die damals angewendete Methode nicht erbracht werden.

Nachdem es uns inzwischen gelungen ist, die Methodik der quantitativen Bestimmung des Cocains im Urin zu vervollkommnen, erschien es uns möglich, die damaligen Ergebnisse einer Nachprüfung zu unterziehen und die Ausscheidung des Cocains mit den sich daraus ergebenden Fragen erneut zu untersuchen. Ferner erschien es uns wünschenswert, die Cocainausscheidung nicht nur an Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden zu prüfen, sondern die Versuche auch auf andere Tiere, wie Katzen, Ratten und Mäuse auszudehnen. Ein Grund hierfür war auch, daß bei Versuchen über Morphinausscheidung es den Anschein hatte, daß Mäuse mehr Morphin ausscheiden als Kaninchen und Meerschweinchen[2].

Versuchsmethodik.

Die verschiedenen Versuchstiere wurden während der Versuchsdauer in sauberen Stoffwechselkäfigen gehalten. Ihr Urin wurde, soweit er alkalisch reagierte, in Gefäßen aufgefangen, die genügend 2 n HCl enthielten, um den gelassenen Urin anzusäuern und so eine Verseifung des Cocains während des Stehens zu vermeiden. Die einzelnen Urinportionen wurden gemessen, mit 1 n NaOH gegen Lackmus neutralisiert und so lange mit Uranylacetat (Sol. Uranii acetici oxydati, Merck,

[1] Oelkers, H. A. u. W. Raetz: Arch. f. exper. Path. **170**, 246 (1933). — [2] Keeser, E., H. A. Oelkers, W. Raetz: Arch. f. exper. Path. **173**, 622 (1933).

1,0 ccm = 0,005 g P_2O_5) versetzt, bis die klare Flüssigkeit über dem sich rasch absetzenden Niederschlag deutlich gelb gefärbt war und auf Zusatz einiger weiterer Tropfen Uranylacetatlösung keine Trübung mehr auftrat. Das Gesamtvolumen wurde gemessen und nach Abfiltrieren ein aliquoter Teil des Filtrats (bei zu erwartenden geringen Cocainmengen eventuell das gesamte Filtrat) mit 13%iger Na_2CO_3-Lösung gegen Phenolphthalein alkalisch gemacht und anschließend sofort dreimal je 5 Minuten lang im Scheidetrichter mit je dem $1^1/_2$fachen Volumen Äther kräftig durchgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat sorgfältig getrocknet. Den Äther, der das eventuell im Urin vorhanden gewesene Cocain als Base enthielt, schüttelten wir dann mit 10,0 ccm (bei zu erwartenden geringen Cocainmengen mit 8,0 ccm) n/10 HCl 5 Minuten lang aus. Die Salzsäure wurde abgelassen, im Vakuumexsikkator vom Äther befreit (Zugabe eines Tonsplitterchens als Siedesteinchen) und 5,0 ccm davon zur Analyse verwandt. Da nach dem Ausschütteln des Äthers mit 10,0 ccm Salzsäure das Volumen der wässerigen Phase etwa 8,0 ccm beträgt, ist es möglich, noch eine Kontrollbestimmung mit 1—3 ccm der salzsauren Lösung anzustellen. (In einigen Versuchen benutzten wir diese Lösung zum Nachweis des Cocains an der Pupille der weißen Maus nach Pulewka[3], worüber weiter unten näher berichtet wird.)

Der zum Ausschütteln benutzte Äther kann von neuem verwandt werden, nachdem er mehrmals mit Wasser gewaschen, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und destilliert worden ist.

Die Bestimmung des Cocains geschah durch Fällung mit Molybdänphosphatreagens, wie es früher für Atropin geschildert wurde[4]. Aus einer Versuchsreihe mit Fällungen von 0,4—20 mg%igen Lösungen von Cocainum hydrochloricum (einmaliges Waschen des Cocain-Molybdänphosphatniederschlags mit neutraler 5%iger Kaliumnitratlösung) wurde gefunden, daß 1,0 ccm verbrauchter n/40 NaOH = 0,79 mg Cocainum hydrochloricum entsprechen. Diesen Faktor 0,79 benutzten wir bei der Berechnung unserer Analysen. Versuche mit Zusätzen von Cocainum hydrochloricum in Mengen von 0,1—5,0 mg zu 200 ccm angesäuertem Urin ergaben, daß das Cocain zu 96—102% wiedergefunden wurde. In Urinen von Tieren, die kein Cocain erhalten hatten, wurden nach dem geschilderten Verfahren niemals Niederschläge beobachtet.

Ebenso wie bei früheren Untersuchungen prüften wir auch diesmal den Kot einiger Versuchstiere auf eventuellen Cocaingehalt. Hierbei wurde der Kot mit schwach salzsaurem Wasser zu einem dicken Brei verrührt und dann weiter verarbeitet wie Urin. Im Gegensatz zu letzterem konnte jedoch im Kot niemals Cocain nachgewiesen werden. Blindversuche mit Cocainzusätzen ergaben, daß die zugegebenen Alkaloidmengen quantitativ wiedergefunden wurden.

Es muß daher angenommen werden, daß die Ausscheidung von Cocain in Mengen, die mit unserer Methode meßbar sind, lediglich durch die Nieren erfolgt. Für diese Auffassung spricht auch das Ergebnis einiger früherer, nicht veröffentlichter Versuche, nach denen im Magen- und Darminhalt nach subcutanen Cocaininjektionen kein Alkaloid wiedergefunden werden konnte.

Das Ergebnis unserer Ausscheidungsversuche ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Bei der Durchsicht dieser Versuchsergebnisse fällt auf, daß die Ausscheidung des Cocains im Urin sehr wechselt, wobei jedoch die verschiedenen Tierarten untereinander keine großen Unterschiede zeigen. Nach unseren

[3] Pulewka, P.: Arch. f. exper. Path. **169**, 482 (1933). — [4] Oelkers, H. A., W. Raetz u. K. Rintelen: Arch. Pharm. **1932**, S. 520.

Tabelle 1. Cocain. hydrochloric.

Nr.	Tierart	Gewicht in g	Injizierte Menge in mg	Ausscheidung		Bemerkungen
				mg	% der injizierten Menge	
1	Maus	20	1,5	0,06	4,0	
2	„	22	1,7	0,03	1,8	
3	2 Mäuse gemeinsam	je 20	je 1,5	0,09	3,0	
4	Ratte	310	20,0	0,26	1,6	
5	„	175	10,0	0,11	1,1	
6	„	265	15,0	0,24	1,6	
7	Meerschweinchen	610	10,0	0,47	4,7	
8	„	620	10,0	0,30	3,0	
9	„	580	10,0	0,19	1,9	
10	Kaninchen	3000	120 (3 × 40)	1,5	1,25	
11	„	3020	120 (3 × 40)	1,95	1,6	
12	„	2000	100 (2 × 35 1 × 30)	1,81	1,8	
13	„	2030	120 (3 × 40)	5,29	4,5	Die Tiere erhielten an den Versuchstagen je 2 × 100 ccm Wasser per Schlundsonde
14	„	2350	60	3,45	5,8	
15	„	3100	70	6,74	9,6	Reaktion des Urins sauer infolge Haferkost; außerdem täglich 2 bis 3 mal je 80 bis 100 ccm Wasser per Schlundsonde
16	„	3200	70	11,27	16,1	
17	„	3500	70	7,98	11,4	
18	Katze	3400	25	0	0	
19	„	2750	30	0,8	2,7	
20	„	3600	50	2,05	4,1	
21	Hund	7300	170 (in 2 Port.)	1,51	0,9	
22	„	7500	100	7,64	7,6	
23	„	7000	100	6,48	6,5	

Erfahrungen hängen die Unterschiede in den Mengen des ausgeschiedenen Cocains einmal von der verschiedenen Schnelligkeit ab, mit der Urin gelassen wurde, ferner von der Urinmenge und schließlich auch von der Reaktion des Urins. So war z. B. bei Tier Nr. 18 (Katze) erst nach 24 Stunden Urin gelassen worden, in dem kein Cocain mehr nachgewiesen werden konnte.

Kaninchen Nr. 13, dem kurz vor der Cocaininjektion 100 ccm Wasser mittels Schlundsonde verabfolgt worden waren, ließ bereits nach 2 Stunden 60 ccm Urin, die 1,16 mg Cocain. hydrochloric. enthielten. Die zweite Urinportion von 76 ccm nach etwa weiteren 2 Stunden enthielt 4,04 mg Cocain. hydrochloric. In der dritten Urinportion (130 ccm) nach etwa 24 Stunden waren nur noch 0,09 mg Cocain. hydrochloric. vorhanden. In allen späteren Portionen konnte kein Cocain mehr nachgewiesen werden. Ganz allgemein wurde die Hauptmenge Cocain stets in den ersten Stunden nach Verabfolgung des Cocains ausgeschieden.

Der Einfluß, den die Reaktion des Urins auf die im Urin wiederzufindende Cocainmenge ausübt, geht aus den Versuchen 15, 16 und 17

hervor. Alle 3 Kaninchen waren mehrere Tage vor Versuchsbeginn auf Haferkost gesetzt worden, so daß der Urin bei Versuchsbeginn deutlich sauer reagierte. Um gleichzeitig für eine kräftige Diurese zu sorgen, wurden den Tieren während der ganzen Versuchsdauer dreimal täglich je 80—100 ccm schwach mit Salzsäure angesäuerten Wassers verabfolgt. Die ausgeschiedenen Cocainmengen waren, wie die Tabelle 1 zeigt, wesentlich größer als bei den Tieren mit alkalischem Urin. Auch hier fand sich die Hauptmenge des insgesamt ausgeschiedenen Cocains in den ersten Harnportionen; jedoch wurden im Gegensatz zu den Tieren mit alkalischem Urin hier auch in den späteren Urinportionen noch wesentliche Mengen Cocain gefunden, und zwar bis zu 48 Stunden nach Verabfolgung des Alkaloids.

Wie rasch die Zerstörung des Cocains bei alkalischer Reaktion des Urins vor sich geht, zeigte ein Versuch, bei dem wir zu je 100 ccm Kaninchenurin von $p_H = 9{,}00$ 10 mg Cocain. hydrochloric. zugaben. Die eine Portion wurde bei Zimmertemperatur (20°), die andere im Thermostaten bei 39° gehalten. Sofort nach der Zugabe und dann in mehrstündigem Abstand wurden Proben entnommen und auf ihren Cocaingehalt, wie oben beschrieben, untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Ausgeschüttelt wurden anfänglich 10,0 ccm, später 20,0—30,0 ccm, die theoretisch 1,0 bzw. 2,0 oder 3,0 mg Cocain. hydrochloric. hätten enthalten sollen.

Tabelle 2.

Entnahme nach Std.	Wiedergefundene % Cocain. hydrochl. bei 20°	Wiedergefundene % Cocain. hydrochl. bei 39°	Entnahme nach Std.	Wiedergefundene % Cocain. hydrochl. bei 20°	Wiedergefundene % Cocain. hydrochl. bei 39°
0	97,2	—	4	67,0	26,4
1	89,0	65,0	8	55,2	10,0
2	—	57,0	24	25,4	0

Die Zerstörung des Cocains im alkalischen Kaninchenurin geht also besonders bei Körpertemperatur sehr rasch vor sich. Es muß angenommen werden, daß bei spärlicher Sekretion eines alkalischen Urins die Zerstörung des Cocains infolge langen Verweilens in der Blase beträchtlich ist.

Einige weitere Versuche zeigten uns, daß Cocain. hydrochloric. in mit Salzsäure angesäuertem Urin ($p_H = 3{,}1$) weder bei Zimmertemperatur noch bei 39° innerhalb von 72 Stunden zerstört wird, wie es auch nach früheren Untersuchungen[1] zu erwarten gewesen war. Infolgedessen konnte eine weitere Zerstörung des bei unseren Versuchen in 2 n Salzsäure enthaltenden Gefäßen aufgefangenen Urins auch bei längerer Aufbewahrung nicht stattfinden.

Außer den bisher besprochenen Faktoren spielt auch noch die Rückresorption des durch die Nieren ausgeschiedenen Cocains in der Blase eine gewisse Rolle. Hierfür sprechen bereits einige Versuche, bei denen wir männlichen Kaninchen einen Katheter in die Blase einführten, so daß

der Urin während der Versuchsdauer ohne längeres Verweilen in der Blase in ein 2 n Salzsäure enthaltendes Gefäß abtropfte. Die mit Pernocton narkotisierten Tiere erhielten kurz vor der subcutanen Cocaininjektion und mehrmals während des Versuchs 50—100 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Um eventuell in der Blase verbliebene Urinreste zu entfernen, wurde diese jeweils nach den in der Tabelle 3 angegebenen Zeiten mit je 10,0 ccm schwach salzsauren Wassers ausgespült und dieses zu den gewonnenen Urinmengen hinzugegeben.

Tabelle 3.

Tier Nr. 1 (2400 g) 51 mg Cocain. hydrochloric. injiziert.				Tier Nr. 2 (2450 g) 51 mg Cocain. hydrochloric. injiziert.			
Zeit in Std.	Urinmenge in ccm	Ausgeschiedenes Cocain. hydrochloric. in mg	% der injizierten Menge	Zeit in Std.	Urinmenge in ccm	Ausgeschiedenes Cocain. hydrochloric. in mg	% der injizierten Menge
1	32	2,24	4,4	1	67	2,68	5,3
2	62	1,49	2,8	2	27	1,34	2,6
4	40	Spuren	0	4	100	1,71	3,4
6	16	0	0	6	72	0,23	0,4

Hierbei zeigte sich, daß bei dieser Versuchsanordnung insgesamt 7,3 bzw. 11,7% des verabfolgten Cocains innerhalb von 6 Stunden ausgeschieden wurden, d. h. Mengen, die nicht unwesentlich größer sind, als die im Urin der anderen Tiere gefundenen (eine Ausnahme bilden nur die 3 infolge Haferkost sauren Harn produzierenden Kaninchen). Auch bei diesen Versuchen wurden in den ersten Versuchsstunden die größten Cocainmengen im Harn gefunden. Nach 6 Stunden scheint die Ausscheidung im wesentlichen beendet zu sein. Das Ergebnis dieser Versuche, das sich zum Teil durch die schnell erfolgte beträchtliche Urinproduktion und durch das relativ kurze Verweilen des ausgeschiedenen Cocains im alkalischen Milieu erklärt, mußte jedoch außerdem daran denken lassen, daß bei den anderen Tieren außer den oben genannten Faktoren auch noch eine gewisse Resorption in der Blase für die geringe Ausscheidung des Cocains verantwortlich zu machen war.

Um festzustellen, ob überhaupt Cocain von der Blasenschleimhaut aus resorbiert wird, injizierten wir bei einer größeren Zahl männlicher Kaninchen in Pernoctonnarkose durch einen Katheter Lösungen von Cocain. hydrochloric. in die vorher entleerte und mit angesäuertem Wasser mehrmals ausgespülte Blase. Den zu injizierenden Cocainlösungen wurden einige Tropfen Salzsäure zugesetzt, so daß sie auch nach Beendigung des Versuchs stets noch sauer reagierten. Da die Kaninchen vorher wasserarm ernährt wurden und daher während der Versuchsdauer kaum Urin produzierten und zum Teil außerdem infolge Haferkost sauren Urin hatten, war nur ein sehr geringer Salzsäurezusatz nötig, so daß eine Reizung der Blasenschleimhaut hierdurch nicht zu befürchten war. Injiziert wurden 10—30 ccm mit

0,9—200 mg Cocain. hydrochloric. Diese wurden $^3/_4$—1 Stunde in der Blase gelassen. Die Lösungen wurden danach wieder abgelassen, die Blase mehrmals mit je 5—10 ccm schwach angesäuerten Wassers nachgespült und dieses mit der ursprünglichen Lösung vereinigt. In einem aliquoten Teil wurde der Cocaingehalt bestimmt.

Das Ergebnis der Versuche zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4.

Kaninchen Nr.	Injizierte Lösung in ccm	Cocain. hydrochlor. in mg	Dauer des Versuches in Std.	Wiedergefundenes Cocain. hydrochloricum	
				mg	% der injizierten Menge
1	30,0	0,90	1	0,85	94,4
2	30,0	0,90	1	0,80	88,9
3	20,0	1,0	$^3/_4$	0,87	87,0
4	25,0	5,0	1	3,61	72,2
5	10,0	5,0	1	3,41	68,2
6	20,0	16,5	1	8,88	53,8
7	10,0	20,0	$^3/_4$	15,75	78,8
8	10,0	40,0	1	27,6	69,0
9	10,0	100,0	1	60,0	60,0
10*	20,0	200,0	1	107,8	53,9

* Tier Nr. 10 hatte infolge der großen resorbierten Cocainmenge $^1/_2$ Std. nach Versuchsbeginn vorübergehend Krämpfe.

Die Betrachtung der Tabelle zeigt, daß eine gewisse Parallelität zwischen der Cocainkonzentration der in der Blase befindlichen Lösung und der resorbierten Menge besteht. Bei niedrigen Konzentrationen, bis zu etwa 5 mg%, ist die Resorption innerhalb 1 Stunde gering, bei den höheren dagegen jedoch recht beträchtlich.

Im Hinblick auf die Frage der Rückresorption von mit dem Urin ausgeschiedenem Cocain darf man also wohl den Schluß ziehen, daß diese nicht allzusehr ins Gewicht fällt. In unseren Versuchen wurde jedenfalls nur einmal eine Cocain-Konzentration im Urin von 7 mg-% erreicht (siehe Tabelle 3, Tier Nr. 1), in der ganz überwiegenden Zahl unserer Versuche war sie wesentlich niedriger.

Allerdings läßt sich wegen der raschen Verseifung des Cocains im alkalischen Milieu die Frage nicht entscheiden, ob Cocainbase nicht doch stärker resorbiert wird als Cocainsalz. Einige früher angestellte Versuche[1], bei denen Cocain. hydrochloric. in physiologischer Kochsalzlösung gelöst in die Blase gebracht wurde, wobei die Reaktion dieser Lösungen meist durch einfließenden Urin leicht alkalisch wurde, sprachen jedoch nicht dafür, daß unter diesen Bedingungen eine wesentlich stärkere Resorption stattfindet. Sicheres läßt sich jedoch nicht angeben, da bei dieser Versuchsanordnung über die Menge des etwa durch Verseifung zerstörten Cocains keine bestimmten Angaben gemacht werden können.

Wie vielen anderen Stoffen kommt auch dem Cocain eine mydriatische Wirkung zu. Wir versuchten daher, ein auf dieser Wirkung beruhendes Verfahren von Pulewka[3], das sich uns bei der Bestimmung des Atropins bewährt hatte[5], auch zum quantitativen Nachweis des Cocains heranzuziehen.

Man injiziert bei diesem Verfahren weißen Mäusen die zu untersuchende Lösung subcutan, mißt die nach einer gewissen Zeit auftretende Pupillenerweiterung und berechnet dann mit Hilfe einer vorher in derselben Weise aufgestellten Eichkurve den Gehalt der Lösung an dem betreffenden Mydriatikum.

Wie Pulewka angibt[6], tritt bei 20 g schweren Tieren die pupillenerweiternde Wirkung bereits nach subcutaner Injektion von 0,1 mg Cocainum hydrochloric. auf. Wir fanden jedoch gelegentlich auch Tiere, bei denen bereits 0,075 mg oder sogar 0,05 mg deutlich pupillenerweiternd wirkten. Überhaupt mußten wir oft feststellen, daß beim Cocain, im Gegensatz zum Atropin, gleiche Dosen bei verschiedenen Tieren verschieden stark die Pupille veränderten. Aber auch bei demselben Tier verursachte mitunter die gleiche Cocainmenge an verschiedenen Tagen wechselnde Pupillenerweiterung.

Während ferner beim Atropin die einige Zeit (30—60 Minuten) nach der Injektion auftretende größte Pupillenweite während mehrerer kurz nacheinander ausgeführten Messungen konstant bleibt, ändert sich diese nach Cocaininjektion häufig dauernd während jeder einzelnen Messung. Ein sicherer Entscheid über die Pupillenweite konnte in solchen Fällen nicht getroffen werden, da die Pupille nicht zur Ruhe kam. Häufig war es auch so, daß bei Betrachtung unter dem Mikroskop die anfänglich stark erweiterte Pupille andauernd kleiner wurde, mitunter sogar fast zum Nullwert der Pupillenweite zurückkehrte.

Bei dem Versuch, trotz der geschilderten Schwierigkeiten eine Eichkurve für 0,1—0,6 mg Cocain. hydrochloric. aufzustellen, ergab sich, daß die Unterschiede in den Pupillenweiten bei den verschiedenen Dosen sehr klein waren.

Aus all den geschilderten Gründen erscheint uns dieses Verfahren zur quantitativen Cocainbestimmung als nicht geeignet, da es nur relativ grobe Schätzungen gestattet. Bei der Untersuchung unserer aus Urinen gewonnenen salzsauren Cocainlösungen (siehe oben) konnten wir, zumal die geringen darin enthaltenen Cocainmengen stets nur wenige Tiere zu injizieren erlaubten, daher auch nur ganz grobe Schlüsse hinsichtlich der darin enthaltenen Cocainmengen ziehen, die allerdings mit den durch die chemische Analyse gefundenen Werten größenordnungsmäßig übereinstimmten.

---

[5] Oelkers, H. A. u. E. Vincke: Arch. f. exper. Path. **178**, 439 (1935). — [6] Pulewka, P.: Arch. f. exper. Path. **169**, 482 (1933).

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Cocains im Urin beschrieben und hiermit die Ausscheidung subcutan injizierten Cocains bei einer größeren Zahl von Tierarten untersucht.

2. Es zeigte sich, daß die Ausscheidung des Cocains, wie bereits früher mit anderer Methodik gefunden wurde, gering ist. Sie ist abhängig von Menge und Reaktion des Urins und kann bei saurer Reaktion und großen Harnmengen unter Umständen höhere Beträge — in einem Falle bis zu 16% der injizierten Menge — erreichen. Sie ist am größten innerhalb der ersten auf die Cocaininjektion folgenden Stunden.

3. Es konnte gezeigt werden, daß die Blasenschleimhaut Cocain zu resorbieren vermag. Hierbei wird aus konzentrierten Cocainlösungen mehr Cocain aufgenommen als aus schwachen. Infolgedessen dürfte bei den während der Cocainausscheidung im Harn vorkommenden Cocainkonzentrationen die Rückresorption gering sein.

4. Versuche, das Cocain durch seine mydriatische Wirkung auf die Pupille der weißen Maus quantitativ zu bestimmen, zeigten, daß dieses Verfahren nicht die wünschenswerte Genauigkeit besitzt.

Timirjaseff-Institut für Biologie, Moskau, Abt. f. Entwicklungsmechanik
(Abteilungsleiter Prof. B. P. Tokin.)

Über den Mechanismus der Wirkung von Licht auf die Hoden der Vögel (Passer domesticus).

Von

Sophie Ivanova.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. VIII. 1935.)

In einer Serie von Arbeiten hat Rowan (1925—1930) festgestellt, daß die künstliche Verlängerung der täglichen Belichtung im Winter eine Entwicklung der Geschlechtsdrüsen bei Junco hiemalis zur Folge hat.

Diese Veränderungen der Hoden sind mit denen identisch, welche bei dieser Art im Frühjahr auftreten. Bissonnette (1930—1933) hat in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen, daß die Vergrößerung der Hoden und das Aufblühen der Spermatogenese bei in dieser Weise behandelten Staren nicht auf einer Erhöhung der allgemeinen Aktivität der Vögel durch die Belichtung und die Temperatur der Umwelt, sondern auf der direkten Wirkung der Lichtstrahlen auf den Organismus beruht. Die stimulierende Wirkung des Lichtes auf die Geschlechtsdrüse haben am Iltis ebenfalls Bissonnette (1932), sowie Hill und Parkes (1934) untersucht. 1933 hat Bissonnette versucht, den Mechanismus der Lichtwirkung auf die Geschlechtsdrüsen zu klären. Bei der Belichtung von zwei blinden Iltissen blieb der bei normalen Tieren eintretende Effekt aus. Das veranlaßte ihn anzunehmen, daß die Lichtwirkung auf die Geschlechtsdrüsen durch das Auge vermittelt wird.

Als aktivster Teil des Spektrums sind nach Bissonnette die roten Strahlen anzusehen. Marshall und Bowden fanden, daß auch andere Spektralbereiche, insbesondere das Ultraviolett (Wellenlänge etwa 3650 Å) einen merklichen Einfluß auf die Gonaden ausüben. Das führte die Verfasser zu der Annahme, daß, wenn das Licht auf die Gonaden durch das Auge wirkt, die Iltisse den ultravioletten Teil des Spektrums sehen müßten.

1935 zeigte Benoit, daß Licht den Hoden des Erpels stimuliert. Bei Vögeln, die mit geschlossenen Augen 20 Tage 15—18 Stunden täglich belichtet worden waren, hatten sich die Hoden nicht vergrößert. Dagegen fand eine merkliche Vergrößerung der Hoden bei Vögeln statt, deren gesamter Körper, außer den Augen, mit einem lichtdichten Stoff umhüllt worden war. Benoit kommt zu der Ansicht, daß die Wirkung des Lichtes auf den Hoden des Enterichs durch das Auge stattfinde.

Um die Frage, auf welchen Wegen das Licht in den tierischen Organismus eindringt und seine Wirkung auf die Geschlechtsdrüsen ausübt, zu klären, stellten wir im Winter 1934–1935 Versuche an, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet werden soll.

Material und Methode.

Wir führten unsere Versuche an den Männchen des Haussperlings (Passer domesticus) aus. Die eingefangenen Vögel wurden unmittelbar dem Versuch unterworfen. Jede Versuchsserie wurde an drei Gruppen der Vögel ausgeführt, die in drei verschiedene Käfige gesetzt worden waren. Diese Käfige befanden sich in einem warmen Raum im Laboratorium (t^0 etwa 19° C) auf einem Tisch in gleicher Entfernung (155 cm) von einem großen Fenster. An zwei der Käfige wurden in einem Abstand von 24 cm elektrische Birnen (100 Watt) mit Reflektoren angebracht.

Im ersten Käfig befanden sich Vögel, denen bei Tagesende, zu Beginn der künstlichen Belichtung, täglich Kappen aus leichtem Seidenstoff auf den Kopf gesetzt wurden; auf diese Kappen waren Stücke lichtdichten schwarzen Stoffes aufgenäht, die die Augen völlig abschlossen. Wie vielfache sorgfältige Nachprüfungen ergaben, empfanden die mit Kappen versehenen Sperlinge gar keine Gesichtsreize.

Im zweiten Käfig befanden sich Vögel, denen zum größten Teil keine Kappen zu Beginn der Belichtung aufgesetzt wurden. Nur einer Minderheit wurden Seidenkappen aufgesetzt, die jedoch mit Schlitzen für die Augen versehen waren, so daß die Vögel ungehindert sehen konnten.

Im dritten Käfig befanden sich Sperlinge, die mit dem Nachtanbruch nicht belichtet wurden. Dieser Käfig wurde während der Belichtung der beiden ersten mit lichtdichtem schwarzem Stoff von allen Seiten bedeckt. (Aus dem gleichen Stoff waren die vorhin erwähnten Stücke auf den Kappen der Sperlinge im ersten Käfig.) Alle Vögel wurden vor der Sektion gewogen und ihr Gewicht bei der weiteren Analyse berücksichtigt. Tagsüber befanden sich die Vögel in allen drei Käfigen in gleichen Bedingungen (Nahrung, Tageslicht, Temperatur). Mit dem Beginn der künstlichen Belichtung wurde das Futter aus allen Käfigen entfernt. Die Belichtung dauerte täglich von 5 bis 10 Uhr abends. Das Fenster wurde mit einem Vorhang verdeckt, der gewöhnlich um 8 Uhr morgens entfernt wurde. Es fand also die Lichtwirkung in den beiden ersten Käfigen insgesamt 14, im dritten 9 Stunden täglich statt. Nach Beendigung der abendlichen Belichtung wurden in alle drei Käfige Näpfe mit Futter und Wasser gestellt, und die Vögel erhielten die Möglichkeit, sich bei ganz schwachem künstlichen Licht 10 Minuten lang zu ernähren. In allen drei Käfigen blieb das Futter über Nacht und dann bis zur nächsten Belichtung. Außer Korn (Hanf, Hirse, Hafer, Wicke) erhielten die Vögel im Überfluß zerkleinerte Mohrrüben.

Experimenteller Teil.

Die erste Versuchsserie wurde insgesamt an 16 Sperlingen ausgeführt, von denen 6 mit Kappen versehene im ersten und 8 im zweiten Käfig belichtet wurden; 2 Sperlinge befanden sich im dritten Käfig ohne zusätzliche Belichtung. Ursprünglich wurden für diese Serie 90 Vögel genommen, aber bis zum Ende der vierwöchentlichen Belichtung waren nur 16 am Leben geblieben. Die größte Mortalität entfiel auf den ersten Käfig. Bei der Sektion nach vierwöchentlicher Belichtung (s. Tabelle 1) stellten wir fest,

Tabelle 1. 1. Serie, vierwöchentliche Belichtung.

Nr. des Käfigs	Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden		Zeit des Versuchs
			Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	
I	2	22,0	1,40	1,00	1,40	1,00	1. XII.—30. XII. 1934
	7	25,0	1,20	1,00	1,20	1,00	1. I.— 4. II. 1935
	10	25,0	3,40	2,60	3,40	2,60	19. I.—17. II. 1935
	11	24,0	2,50	1,80	2,50	1,80	
	12	23,0	2,50	1,50	2,50	1,50	19. I.—16. II. 1935
	14	27,0	2,50	2,00	2,50	2,00	19. I.—24. II. 1935
Durchschnitt:		24,3	2,25	1,65	2,25	1,65	
II	1	25,5	1,40	1,00	1,60	1,00	1. XII.—30. XII. 1934
	2	29,5	3,00	2,00	3,00	2,00	
	3	28,0	2,00	1,40	2,00	1,40	26. XII. 1934—25. I. 1935
	10	28,0	5,00	4,00	4,50	4,00	
	11	28,0	2,00	1,50	2,40	1,50	
	12	26,0	2,20	1,50	2,40	1,50	
	13	26,0	1,20	1,00	1,20	1,00	
	17	28,0	3,50	3,00	3,40	2,80	1. I.— 4. II. 1935
Durchschnitt:		27,4	2,54	1,91	2,56	1,90	
III	1	28,0	1,20	0,80	1,20	0,80	1. XII.—30. XII. 1934
	11	28,0	2,00	1,20	1,50	1,20	1. I.— 4. II. 1935
Durchschnitt:		28,0	1,60	1,00	1,35	1,00	

daß im ersten Käfig nur bei einem Sperling (Nr. 10) eine geringe Vergrößerung der Hoden sich eingestellt hatte. Im zweiten Käfig wurde eine Hodenvergrößerung bei 3 Vögeln festgestellt. Bei den beiden Vögeln im dritten Käfig waren die Hoden nicht vergrößert. In der zweiten Serie (Tabelle 2) blieben nach sechswöchentlicher Belichtung 24 Vögel am Leben, davon 4 im ersten, 10 im zweiten und 10 im dritten Käfig. Bei der Sektion wurde eine Hodenvergrößerung im ersten Käfig bei einem Sperling von 4, im zweiten bei 8 von 10 festgestellt. Im dritten Käfig waren bei allen 10 Sperlingen die Hoden unvergrößert geblieben.

Die Versuche an den Serien 1 und 2 wurden im Dezember, Januar und Februar ausgeführt, an der Serie 3 im Februar und in der ersten Märzhälfte (s. Tabelle 3). Diese Serie erhielt eine dreiwöchentliche Bestrahlung. Die Gesamtzahl der Vögel betrug 23, davon 2 im ersten, 16 im zweiten und 5 im dritten Käfig. Bei der Sektion nach Beendigung der Versuche wurde eine starke Vergrößerung der Hoden bei beiden Vögeln im ersten und bei den Sperlingen im zweiten Käfig festgestellt. Im dritten Käfig waren die Hoden im Durchschnitt nicht vergrößert.

An der 4. Serie nahmen 16 Vögel teil, die von Januar bis Mitte März 6 Wochen lang belichtet wurden. Von diesen wurden 7 mit Kappen versehen im ersten, 3 im zweiten und 5 im dritten Käfig belichtet, und ein Sperling wurde am Tage der Einlieferung ins Laboratorium aus dem Freien

Tabelle 2. 2. Serie, sechswöchentliche Belichtung.

Nr. des Käfigs	Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden		Zeit des Versuchs
			Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	
I	4	24,0	1,20	1,00	1,20	1,00	1. XII. 1934—15. I. 1935
	5	20,0	2,50	2,00	2,00	1,50	
	8	29,5	1,20	1,00	1,00	1,00	1. I.—15. II. 1935
	9	28,5	3,80	3,00	3,60	3,00	
Durchschnitt:		25,5	2,20	1,70	1,95	1,60	
II	5	25,5	2,00	1,20	1,80	1,20	1. XII. 1934—15. I. 1935
	6	28,0	3,00	2,20	2,60	2,80	
	7	29,0	5,00	4,00	4,50	4,00	
	8	24,0	1,80	1,00	1,80	1,00	
	9	25,0	5,20	3,00	4,50	2,60	
	15	28,0	6,20	5,00	5,20	5,00	15. XII. 1934—4. II. 1935
	16	27,0	3,20	3,00	3,60	2,80	26. XII. 1934—9. II. 1935
	18	29,0	6,20	4,50	5,20	4,00	
	19	23,5	4,50	3,80	4,50	3,40	1. I.—14. II. 1935
	20	26,5	3,20	2,00	2,80	2,00	
Durchschnitt:		26,5	4,03	2,97	3,65	2,88	
III	2	27,0	1,20	1,00	1,20	1,00	1. XII. 1934—18. I. 1935
	4	28,0	1,50	1,00	2,00	1,20	
	5	27,0	1,20	1,00	1,20	1,00	
	6	29,0	2,50	2,00	2,80	2,00	
	7	30,0	1,50	1,00	1,50	1,00	
	8	26,5	1,40	1,00	1,80	1,00	
	9	25,5	2,00	1,20	1,80	1,20	
	10	27,0	1,20	1,00	1,00	1,00	
	12	27,0	2,00	1,20	1,60	1,20	1. I.—14. II. 1935
	13	27,0	2,20	1,20	2,20	1,20	
Durchschnitt:		27,4	1,67	1,16	1,71	1,18	

seziert. Bei der Sektion der Vögel aus dem ersten Käfig waren bei 6 von 7 die Hoden stark vergrößert. Auch im zweiten Käfig war eine starke Vergrößerung der Hoden zu beobachten, im dritten dagegen nicht. Bei dem am 19. I. 1935 aus dem Freien eingelieferten und am gleichen Tage sezierten Sperling waren die Hoden etwa von der durchschnittlichen Größe der Hoden bei den Vögeln im dritten Käfig, die nach Beendigung der Belichtung seziert wurden. Die Sperlinge im zweiten Käfig mit Kappen, welche das Licht ungehindert die Augen erreichen ließen, wiesen keine Unterschiede gegenüber den Vögeln im gleichen Käfig, aber ohne Kappen, auf.

Ergebnisse.

Aus den erhaltenen Resultaten geht hervor, daß in der ersten Serie, wo die Sperlinge 4 Wochen im Dezember 1934—Januar 1935 belichtet wurden, im Durchschnitt eine geringe Vergrößerung der Hoden bei denjenigen Vögeln eintrat, die im zweiten Käfig mit unverdeckten Augen der

Tabelle 3. 3. Serie, dreiwöchentliche Belichtung.

Nr. des Käfigs	Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden		Zeit des Versuchs
			Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	
I	21	27,0	4,00	3,00	3,75	3,00	28. II.–20. III. 1935
	22	26,0	5,00	3,50	4,00	3,50	
Durchschnitt:		26,5	4,50	3,25	3,87	3,25	
II	21	28,5	6,00	4,80	5,50	4,00	26. I.—18. II. 1935
	22	26,5	4,00	2,80	3,50	2,80	
	24	24,5	8,00	5,00	7,00	6,00	
	26	25,5	3,00	2,00	2,50	2,20	6. II.—24. II. 1935
	27	30,0	4,00	3,00	3,50	3,00	
	28	29,5	2,75	2,00	2,75	2,00	
	29	30,0	3,50	3,00	3,20	2,20	
	32	29,0	5,80	4,00	5,80	4,50	20. II.—15. III. 1935
	33	28,0	7,00	5,00	6,50	5,00	
	34	26,0	5,00	4,00	5,00	4,00	
	35	26,0	5,00	4,00	4,80	4,00	
	36	26,0	5,00	4,00	5,00	4,00	
	37	27,0	5,00	4,00	4,50	4,00	28. II.—20. III. 1935
	38	28,0	4,50	4,00	4,50	4,00	
	40	25,0	4,30	3,30	4,30	3,30	
	41	29,0	4,50	3,00	4,00	3,00	
Durchschnitt:		27,2	4,84	3,62	4,51	3,62	
III	19	24,0	3,00	2,00	3,00	2,00	19. II.—15. III. 1935
	20	27,0	2,00	1,50	2,00	1,50	
	23	26,0	2,00	1,50	2,00	1,50	28. II.—20. III. 1935
	24	27,0	2,50	2,00	2,00	2,00	
	25	26,5	3,50	3,00	2,30	2,30	
Durchschnitt:		26,1	2,60	1,90	2,50	1,90	

Belichtung ausgesetzt waren. Im ersten Käfig der gleichen Serie lag die durchschnittliche Größe der Hoden etwas unterhalb derjenigen im zweiten, war aber etwas höher als die durchschnittliche Hodengröße der beiden Sperlinge im dritten Käfig. Die histologische Untersuchung der größten Hoden aus dem ersten Käfig (Sperling Nr. 10) zeigte, daß eine aktive Spermatogenese bis zum Spermatozytenstadium, wo massenhafte Mitosen zu sehen waren, vorlag.

In den größten Hoden aus dem zweiten Käfig (Sperling Nr. 10) fand sich auch aktive Spermatogenese bis zum Spermatidienstadium. Unter den Spermatozyten traten massenweise Mitosen auf. Dagegen befanden sich die Hoden der Kontrollvögel im dritten Käfig (Nr. 1 und 2) im Ruhezustand. Die vierwöchentliche Belichtung hatte also bei einzelnen Sperlingen im ersten und zweiten Käfig eine gewisse Aktivierung der Geschlechtsdrüsen herbeigeführt.

Was die zweite Serie betrifft, in der eine sechswöchentliche Belichtung im Dezember, Januar und der ersten Februarhälfte stattfand, so finden

Tabelle 4. 4. Serie, sechswöchentliche Belichtung.

Nr. des Käfigs	Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden		Zeit des Versuchs
			Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm	
I	13	29,5	2,00	1,50	2,00	1,50	9. I.—24. II. 1935
	15	28,0	6,20	4,60	6,00	4,20	19. I.— 8. III. 1935
	16	27,0	7,75	5,00	7,00	5,00	1. II.—20. III. 1935
	17	27,0	6,00	4,00	5,50	4,00	
	18	26,0	4,00	3,00	4,00	3,00	
	19	28,0	6,00	4,00	6,00	4,00	6. II.—20. III. 1935
	20	27,0	4,00	3,00	4,00	3,00	
Durchschnitt:		27,5	5,13	3,60	4,93	3,53	
II	23	29,5	5,00	4,00	5,00	3,80	9. I.—24. II. 1935
	30	30,0	6,00	4,80	5,00	4,80	19. I.— 8. III. 1935
	31	27,5	7,00	6,00	6,00	5,00	
Durchschnitt:		29,0	6,00	4,93	5,33	4,53	
III	15	26.0	3,00	2,00	2,50	2,00	9. I.—24. II. 1935
	16	25,5	1,60	1,20	1,60	1,20	
	17	30,0	2,60	2,00	2,20	2,00	19. I.— 8. III. 1935
	18	26,0	2,00	1,50	2,00	1,50	
	21	28,0	3,30	2,30	3,00	2,30	1. II.—20. III. 1935
Durchschnitt:		27,1	2,50	1,80	2,26	1,80	
	0	30,0	2,60	2,00	2,50	2,00	(Gefangen am 19. I. 1935 und am gleichen Tage seziert.)

wir hier folgendes: Von vier mit Kappen versehenen Sperlingen im ersten Käfig trat nur bei einem (Nr. 9) eine bedeutende Vergrößerung der Hoden ein; im zweiten Käfig wurde eine solche Vergrößerung bei 8 von 10 Vögeln beobachtet; im dritten Kontrollkäfig blieben die Hoden aller 10 Vögel in dem für die Winterzeit typischen Ruhezustand.

Die histologische Untersuchung zeigte, daß beim Sperling Nr. 9 aus dem ersten Käfig eine aktive Spermatogenese bis zum Spermatozytenstadium mit zahlreichen Mitosen vorlag. Im zweiten Käfig wurde beim Sperling Nr. 15 eine vollständige Spermatogenese bis zu reifen Spermien gefunden. Beim Sperling Nr. 18 fand sich kein Lumen in den Kanälchen, und unter den Spermatozyten traten massenweise Mitosen auf. Die Kontrollvögel aus dem dritten Käfig besitzen in dieser Serie in der Regel keine Samenkanälchen, Mitosen fehlen oder sind selten. Aktive Spermatogenese fehlt.

Es hatte also die sechswöchentliche Belichtung der Vögel im Dezember, Januar und der ersten Februarhälfte im zweiten Käfig zur Aktivierung der Geschlechtsdrüsen bei den meisten Vögeln geführt. Im ersten Käfig verblieben die Hoden, außer wenigen Ausnahmen, im Ruhezustand. Derselbe Ruhezustand kennzeichnete auch die Hoden der Sperlinge im dritten Käfig.

In der dritten Serie, wo die Belichtung drei Wochen (Februar – erste Märzhälfte) dauerte, erhielten wir eindeutigere Resultate.

Im ersten Käfig trat bei 2 mit Kappen versehenen Sperlingen eine starke Vergrößerung der Hoden ein. Im zweiten Käfig fand bei allen Vögeln, außer einem, eine deutliche, ja sogar starke Vergrößerung statt. Im dritten Käfig blieben die Hoden entweder im winterlichen Ruhezustand (Nr. 20 und 26), oder sie waren etwas vergrößert (Nr. 19 und 25) und erreichten die Dimensionen der am wenigsten vergrößerten Hoden in den belichteten Käfigen; ihre durchschnittliche Größe aber (linker: Länge 2,60 mm, Breite 1,90 mm; rechter: Länge 2,55 mm, Breite 1,90 mm) war viel geringer, als die durchschnittliche Größe im ersten (linker: Länge 4,50 mm, Breite 3,25 mm; rechter: Länge 3,87 mm, Breite 3,25 mm) oder im zweiten Käfig (linker: Länge 4,84 mm, Breite 3,52 mm; rechter: Länge 4,51 mm, Breite 3,62 mm).

In der vierten Serie dauerte die Belichtung 6 Wochen in denselben Monaten wie in Serie 3, d. h. im Februar und in der ersten Märzhälfte. Hier kam ein sehr starker Effekt im ersten Käfig zustande. Bei 6 Sperlingen von 7 waren die Hoden sehr groß (durchschnittliche Länge der linken 4–7,75 mm, Breite 3–5 mm). Das gleiche Bild fanden wir bei allen Sperlingen im zweiten Käfig. Im dritten Käfig dagegen waren nur bei 2 Vögeln von 5 (Nr. 15 und 21) die Hoden etwas vergrößert. Die durchschnittliche Hodengröße bei dieser letzteren Gruppe übertraf nicht diejenige des aus dem Freien eingelieferten und am gleichen Tage (19. I. 1935), d. h. zu Beginn der betreffenden Serie, sezierten Sperlings.

Die histologische Untersuchung der Hoden aus der dritten Serie zeigte bei beiden Sperlingen aus dem ersten Käfig (Nr. 21 und 22) eine aktive Spermatogenese bis zu Spermatozyten zweiter Ordnung, und in einigen Kanälchen — bis zu Spermatiden.

Bei den meisten Vögeln aus dem zweiten Käfig befanden sich die Hoden im selben Zustand. Bei einigen (Nr. 21, 24, 33) fanden sich Spermien. Die Hoden der Sperlinge aus dem dritten Käfig waren nicht aktiviert (Nr. 23), die Mitosen waren selten, die Kanälchen klein. In einigen Fällen (Nr. 25) waren die Kanälchen ohne Lumen, trotzdem aber fanden sich zahlreiche Mitosen unter den Spermatozyten. Reife Spermien waren nicht vorhanden.

Die histologische Untersuchung der Hoden aus der vierten Serie zeigte, daß bei den Vögeln aus dem ersten Käfig, die mit geschlossenen Augen belichtet wurden, aktive Spermatogenese bis zu reifen, massenweise auftretenden Spermien (Abb. 1) vorlag (Nr. 15, 16 und 17). Das gleiche gilt für die Hoden der Vögel aus Käfig 2 (Abb. 2). Was die Vögel im dritten Käfig betrifft, so waren bei den größten Hoden dieser Gruppe (Nr. 21) die Kanälchen ohne Lumen, unter den Spermatozyten fanden sich zahlreiche Mitosen, Spermien fehlten (Abb. 3).

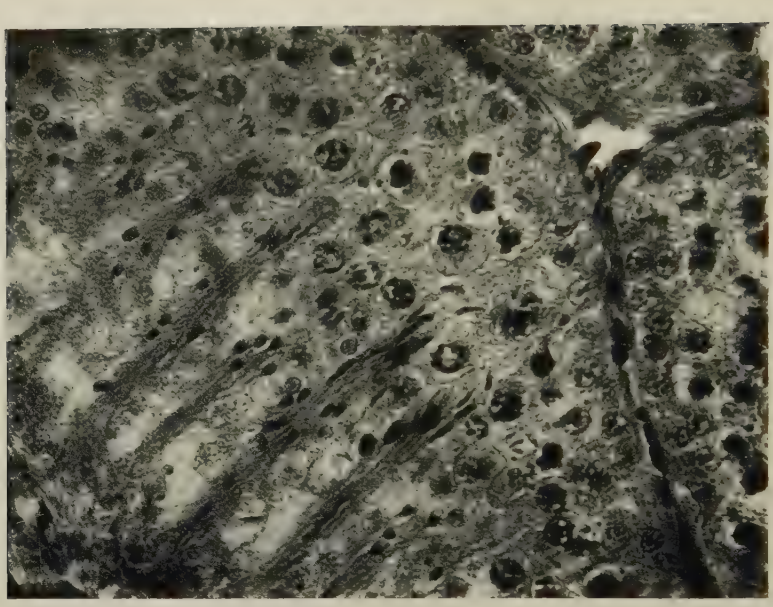


Abb. 1. Mikrophotogramm vom Hoden eines Sperlings (Nr. 16), der im ersten Käfig mit verdeckten Augen täglich von 5—10 Uhr abends während 6 Wochen belichtet wurde. Spermatogenese in vollem Gang.

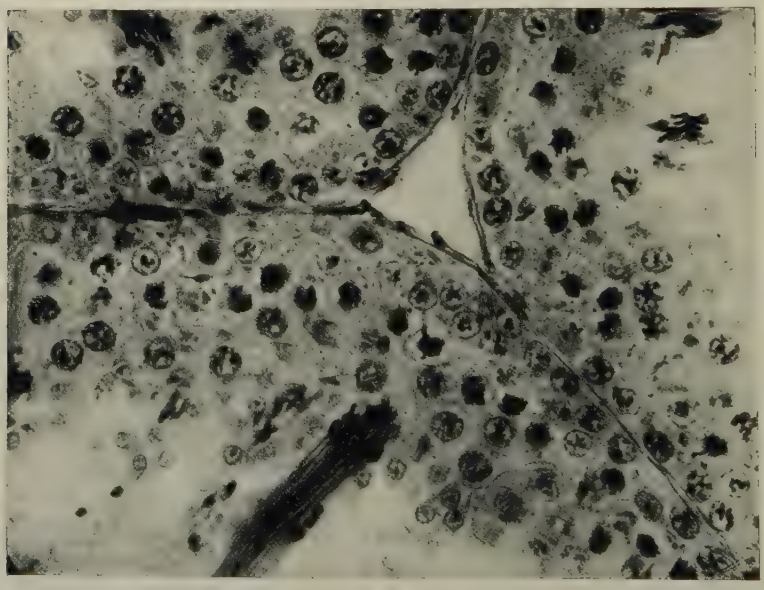


Abb. 2. Mikrophotogramm vom Hoden eines Sperlings (Nr. 31), welcher im zweiten Käfig mit unverdeckten Augen täglich von 5—10 Uhr abends während 6 Wochen belichtet wurde. Spermatogenese in vollem Gang.

Die Serien 1 und 2 ergaben also wesentlich andere Resultate als die Serien 3 und 4. Die Belichtung der Vögel mit verdeckten Augen blieb in Serie 1 und 2 außer seltenen Ausnahmen ergebnislos im Gegensatz zur dritten und vierten Serie. Ein sehr geringer Effekt wurde in der ersten Serie auch mit Belichtung der Vögel mit offenen Augen im zweiten Käfig erzielt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Unterschied darauf beruht, daß die Serien 3 und 4 zu einer Jahreszeit durchgeführt wurden (Februar und erste Märzhälfte), in der die Sonnentage zahlreicher waren als zu der

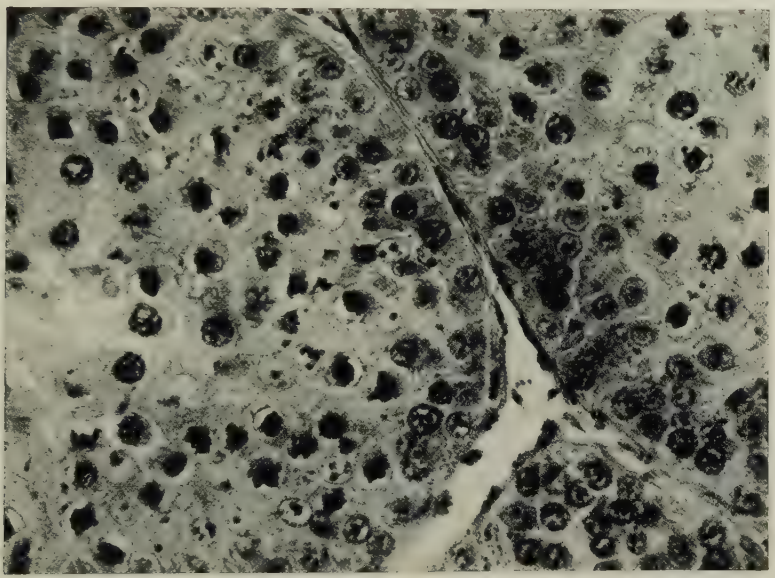


Abb. 3. Mikrophotogramm vom Hoden eines Sperlings (Nr. 21), welcher keine zusätzliche Belichtung erhielt (Käfig Nr. 3). Es ist der größte Hoden aller Kontrollvögel aus der vierten Serie. Kanälchen ohne Lumen, klein. Zahlreiche Mitosen unter den Spermatozyten Keine Spermien.

Zeit der Ausführung der beiden ersten Versuchsserien (Dezember bis Mitte Februar). Das stärkere Sonnenlicht stimulierte in Serie 3 und 4 zweifellos die Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen bei unseren Vögeln, was aus der Vergrößerung der Hoden bei einigen Kontrollvögeln dieser Serien hervorgeht. In Verbindung damit reagierten wahrscheinlich auch die Insassen der Käfige 1 und 2 in der dritten und vierten Serie stärker, als in den beiden ersten. Außerdem war, wie erwähnt, in Serie 1 und 2 die Mortalität im ersten Käfig eine überaus hohe, und die am Leben gebliebenen Vögel besaßen ein niedrigeres Körpergewicht, als in den Käfigen 2 und 3 derselben Serie. Das kam zum Teil daher, daß die Gummibänder, durch welche die Kappen am Hals zusammengezogen wurden, sehr eng waren, was eine starke Erschöpfung der Vögel zur Folge hatte. Eine hohe Mortalität finden wir auch bei den Sperlingen mit Kappen, aber mit offenen Augen,

im zweiten Käfig. In der dritten und vierten Serie wurde dieser Mangel beseitigt.

In den Käfigen 2 und 3 der dritten Serie und in Käfig 1 der vierten wurden einem Teil der Sperlinge die Federn an Brust und Rücken abgeschnitten, so daß die Haut entblößt war. In Käfig 1 konnte wegen der geringen Zahl der Vögel nicht festgestellt werden, ob ein Unterschied in der Wirkung der Belichtung auf die normalen und die ihrer Federn beraubten Sperlinge vorlag. In Käfig 2, wo das Material bedeutend größer war, ließ sich dagegen ein gewisser Effekt feststellen (Tab. 5, Abb. 4). Nach dreiwöchentlicher Belichtung übertraf bei 9 Sperlingen ohne Federn, bei denen also das Licht direkt auf die nackte Haut wirkte, die durchschnittliche Größe der Hoden merklich die der 7 normalen. Bei den Kontrollvögeln ohne Federn im dritten Käfig war die durchschnittliche Größe der Hoden die gleiche wie bei den normalen.

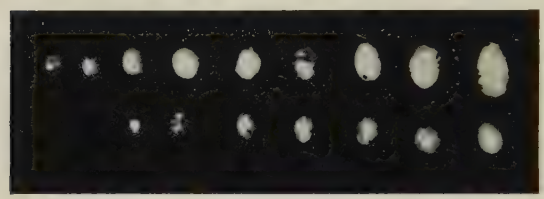


Abb. 4. Photographie der Hoden von Sperlingen der dritten Serie aus Käfig Nr. 2, die während 3 Wochen mit unverdeckten Augen belichtet worden waren. Natürliche Größe. Obere Reihe: Hoden von Sperlingen ohne Federn, je einer von jedem Vogel. Untere Reihe: Hoden von Sperlingen mit Federn.

Die Ergebnisse unserer Versuche führen uns zu der Überzeugung, daß die Wirkung des Lichtes auf die Geschlechtsdrüsen der Vögel nicht nur durch das Auge, sondern auch durch die Haut stattfinden kann.

Tabelle 5. 3. Serie, dreiwöchentliche Belichtung.

Sperlinge ohne Federn						Sperlinge mit Federn					
Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden		Nr. des Vogels	Körpergewicht in g	Linker Hoden		Rechter Hoden	
		Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm			Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm
21	28,5	6,00	4,80	5,50	4,00	27	30,0	4,00	3,00	3,50	3,00
22	26,5	4,00	2,80	3,50	2,80	28	29,5	2,75	2,00	2,75	2,00
24	24,5	8,00	5,00	7,00	6,00	29	30,0	3,50	3,00	3,20	2,20
26	25,5	3,00	2,00	2,50	2,20	34	26,0	5,00	4,00	5,00	4,00
32	29,0	5,80	4,00	5,80	4,50	37	27,0	5,00	4,00	4,50	4,00
33	28,0	7,00	5,00	6,50	5,00	38	26,0	4,50	4,00	4,50	4,00
35	26,0	5,00	4,00	4,80	4,00	41	29,0	5,50	3,00	4,00	3,00
36	26,0	5,00	4,00	5,00	4,00						
40	25,0	4,30	3,30	4,30	3,30	Durchschnitt:	28,2	4,18	3,30	3,82	3,17
Durchschnitt:	26,5	5,34	3,88	4,99	3,97						

Zusammenfassung.

1. In der Zeit vom 1. Dezember 1934 bis zum 20. März 1935 wurden Versuche über die Wirkung von elektrischem Licht auf Sperlingsmännchen ausgeführt.

2. Es wurden vier Versuchsserien angesetzt, in denen die Sperlinge in drei Käfige gesetzt wurden; die Käfige 1 und 2 wurden täglich von 5 bis 10 Uhr abends belichtet; Käfig 3 wurde während dieser Belichtung mit schwarzem Stoff lichtdicht abgeschlossen.

3. In Käfig 1 wurden zu Beginn der Belichtung den Vögeln Kappen auf den Kopf aufgesetzt, die kein Licht zu den Augen durchließen. In Käfig 2 wurden den meisten Vögeln keine Kappen aufgesetzt, der kleinere Teil erhielt Kappen, die aber das Licht ungehindert die Augen erreichen ließen.

4. In der dritten und vierten Serie wurde eine Vergrößerung der Hoden in den Käfigen 1 und 2 erhalten. Im Kontrollkäfig 3 blieben die Hoden viel kleiner, ihre Durchschnittsgröße erreichte nicht die der Hoden aus den Käfigen 1 und 2.

5. Die histologische Untersuchung der Hoden ergab, daß bei den Vögeln der dritten und vierten Serie, die mit oder ohne Kappen belichtet worden waren, eine aktive Spermatogenese bestand, die in manchen Fällen das Stadium der reifen Spermien erreichte. In den Hoden der Kontrolltiere war eine so intensive Spermatogenese nicht zu beobachten, in den meisten Fällen verblieben die Hoden im Ruhezustand, und nur selten traten massenweise Mitosen in den Spermatozyten auf.

6. Die erhaltenen Resultate lassen die Annahme zu, daß das Licht auf die Hoden der Sperlinge nicht nur durch das Auge, sondern auch durch die Körperoberfläche wirken kann.

Zum Schluß möchte ich noch Prof. B. P. Tokin für die Anleitung zu der Arbeit und die Hilfe, die er mir bei deren Ausführung angedeihen ließ, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Literatur.

Rowan, W.: Nature **115**, 494 (1925); Proc. Boston Soc. Nat. Hist. **38**, 147 (1926); Nature **122**, II (1928); Proc. Boston Soc. Nat. Hist. **38**, 151 (1929); Proc. Nat. Acad. Sci. Washington **16**, 520 (1930). — Bissonnette, T. H.: Amer. J. Anat. **45**, 289 (1930); **46**, 477 (1930); J. exper. Zool. **58**, 281 (1931); Physiol. Zool. **4**, 542 (1931); **5**, 92 (1932); Nature **129**, 613 (1932); Proc. Roy. Soc., Ser. B, **110**, 322 (1932); Science **76**, 253 (1932); Quart. Rev. Biol. **8**, 201 (1933). — Bissonnette u. A. P. R. Wadlund: J. Morph. Physiol. **52**, 413 (1931); J. exper. Biol. **9**, 339 (1932). — Bissonnette: Biol. Bull. LXIV, 452 (1933). — Hammond, I. u. A. Walton: J. exper. Biol. II, 307 (1934). — Hill, M. u. A. S. Parkes: Proc. Roy. Soc., B, **115**, 14 (1934). — Marshall, F. H. A. u. F. P. Bowden: J. exper. Biol. II, 409 (1934). — Benoit, J.: Compt. rend. de la Soc. de Biol. **117**, 664—669, 669—671 (1935).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Über die Wirkung des Vagus auf die Herztätigkeit.

Von

H. Gremels.

Mit 21 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. VI. 1935.)

Den Anstoß zu den vorliegenden Beobachtungen gaben Untersuchungen über den Einfluß der Vagusinnervation auf die Ökonomie der Herzarbeit. Starling und Visscher[1] fanden, daß bei erhaltenem Vaguseinfluß der Sauerstoffverbrauch bei gleicher Arbeitsleistung geringer war, als nach dem Ausfall des Vagus. Dieser Befund konnte mit der gleichen Versuchsanordnung von mir[2] bestätigt werden. Da bei der Herzvaguswirkung der Einfluß auf die Schlagfolge ein sehr wesentlicher ist, lag es nahe, sich diesen Einfluß zuerst noch einmal anzusehen, insbesondere aus methodischen Gründen für eine spätere Übertragung auf Stoffwechseluntersuchungen am Herz-Lungen-Präparat.

Seit der Entdeckung der negativ chronotropen Wirkung am Herzen bei Vagusreizung durch die Brüder Weber sind zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziele der Aufklärung dieser Wirkung unternommen worden. In neuerer Zeit haben die Versuche von O. Löwi[3] über die humorale Übertragung der Herzvaguswirkung einen sehr weitgehenden Einblick in den Wirkungsmechanismus gebracht. In ganz besonderem Grade haben H. H. Dale[4] und seine Mitarbeiter diesen Wirkungscharakter geklärt und ihn als beispielhaft für die Übertragung der nervösen Impulse vegetativer Natur befunden.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir uns die nervöse Beeinflussung der Schlagfolge des Herzens angesehen und dabei einige methodische Neuerungen angewandt, die für den vorstehenden Zweck nicht unwesentlich waren, und auf deren Besprechung wir zunächst kurz eingehen wollen.

Methodik.

Die Versuche wurden an Katzen und Kaninchen ausgeführt. Die Zahl der Versuche betrug 85 und die durchschnittliche Versuchsdauer 3 Stunden, so daß die erhobenen Befunde immer mehrfach gesichert werden konnten. Als Narkoticum benutzten wir bei der Katze Chloralose in der Menge von 0,07—0,09 g pro kg. Wie wir in früheren Versuchen[5] zeigen konnten, wird hierdurch das vegetative Nervensystem am wenigsten beeinflußt. Die Kaninchen wurden mit Urethan (1,0 g pro kg) narkotisiert.

[1] J. of Physiol. **62**, 243 (1927). — [2] Arch. f. exper. Path. **169**, 689 (1933). — [3] Pflügers Arch. **189**, 239 (1921); Ebenda **193**, 201 (1922). — [4] Brit. med. J. 1934. — [5] Arch. f. exper. Path. **162**, 29 (1931).

Um die Vagi so schonend wie möglich zu behandeln, wurden sie nur mit dem Messer freigelegt, da eine stumpfe Präparation unvermeidlich zu Zerrungen und damit zu unnötigen Schädigungen der Nerven führt.

Der arterielle Blutdruck wurde in der Art. femoral. mit der Trendelenburgschen Methode der Gegenstrominfusion gemessen und mit einem Membranmanometer registriert. Neben der aus der Pulskurve ablesbaren Ventrikelschlagfolge interessierte uns in gleichem Grade die Frequenz des rechten Vorhofs. Zur Aufzeichnung dieser Bewegungen wurde der Thorax in der Mittellinie geöffnet und nach Freilegung des Herzens das rechte Herzohr mit einem von Fleisch[6] gebauten Zeitschreiber verbunden. Durch diesen Apparat, der Zeitintervalle als Ordinaten aufzeichnet („Ordinatenzeitschreiber"), hat die Registrierung zeitlicher Vorgänge eine in mehrfacher Hinsicht wertvolle Bereicherung erfahren. Wie ein Blick auf die hier wiedergegebenen Originalkurven zeigt, macht diese Art der Zeit-

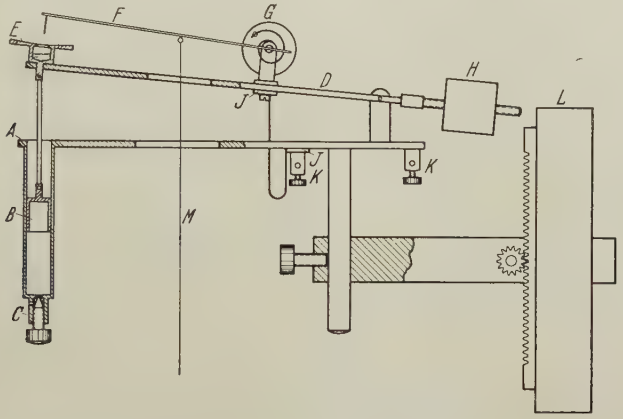


Abb. 1. Kontakthebel. (Erklärung siehe Text)

registrierung die Änderungen zeitlicher Vorgänge, wie z. B. in unseren Fällen die Verlängerung der Zeitdauer zwischen zwei Systolen unter der Vagusreizung, der Anschauung außerordentlich zugänglich. In unserem besonderen Falle gestattet die Methode einen viel besseren quantitativen Vergleich des Vaguseinflusses auf die Herzfrequenz. Die genauere Konstruktion des Ordinatenschreibers ergibt sich aus den Arbeiten von Fleisch[6]. Hier soll nur kurz das wesentliche Prinzip erwähnt werden. Die Zeitordinate wird mit einem Schreibhebel aufgezeichnet, der durch einen rotierenden Elektromagneten senkrecht in die Höhe gezogen und bei Kurzschließen des Elektromagneten durch eine Feder sehr schnell wieder auf die Abszissenhöhe herabgezogen wird. Der Kurzschluß wird durch den zu registrierenden Zeitvorgang ausgelöst, die dazu notwendige Zeitdauer beträgt 0,12 Sekunden, d. h. mit anderen Worten, es werden Frequenzen bis 400 pro Minute noch registriert. Die Rotationsgeschwindigkeit ist in unserem Falle so gewählt, daß 1 mm Ordinatenhöhe $^1/_{100}$ Sekunde entspricht. Die von Fleisch angegebene Pulspelotte konnten wir für unseren Zweck als Unterbrecher nicht gebrauchen. Zur Übertragung der Vorhofsbewegung auf den Ordinatenschreiber konstruierten wir deshalb einen Kontakthebel, dessen Bau aus der nebenstehenden Skizze ersichtlich ist (Abb. 1). Durch einen Seidenfaden *M* ist das rechte Herzohr mit dem Hebel *F* verbunden, dem durch die Spiralfeder *G* die gewünschte Spannung erteilt werden kann. Der den Kurzschluß des rotierenden Elektromagneten hervorrufende Vorgang wird durch

[6] Z. f. d. ges. exper. Med. **72**, 384 (1930).

das Eintauchen der Hebelspitze in den Quecksilbernapf E ausgelöst. Ein einfacher Hebel dieser Art erwies sich für den vorstehenden Zweck als unbrauchbar, weil das Herz infolge der Atembewegungen keine fixierte Ruhelage hat, sondern sich im Rhythmus der Atembewegungen um eine Mittellage auf und ab bewegt. Es galt nun diese in ihrer Frequenz von der Eigenfrequenz des Vorhofs verschiedenen und dem Vorhof aufgezwungenen Atembewegungen auszuschalten. Dies wurde dadurch erreicht, daß man den Kontakthebel seinerseits auf einen zweiten Hebel D montierte, dessen Frequenz durch Änderung der Drehmasse mittels des Gewichtes H und einer Dämpfungseinrichtung ABC in bestimmten Grenzen veränderlich und somit den Atembewegungen angleichbar war. Die Dämpfungseinrichtung besteht aus einem Aluminiumkolben B, der sehr gut in das Rohr A eingepaßt ist. Eine Schraube C, die das offene Rohrende verschließt, gestattet durch Verschließen bzw. Öffnen des seitlichen Schlitzes jeden beliebigen Grad von Dämpfung. Durch diesen Kunstgriff gelingt es, die störenden Atembewegungen vollständig auszuschalten.

Durch die gleichzeitige Aufzeichnung der Vorhofsbewegung, und der aus der Pulskurve ersichtlichen Ventrikelfrequenz, ist es möglich, ohne weiteres auch Überleitungsstörungen zu erkennen.

Zur Vagusreizung benutzten wir Wechselströme, die in einem Schwingungskreis erzeugt wurden, dessen Frequenzbereich sich von 24—250 Hertz erstreckte. Die Reizintensität umfaßte einen Bereich von 0,15—7,00 Milliampere (mA) Intensität und Spannung im Reizstromkreis konnten fortlaufend gemessen werden.

Die Reizelektroden waren so eingerichtet, daß es möglich war den Nerv auch ohne Lageänderung zu durchschneiden, um dann den zentralen und peripheren Vagusstumpf reizen zu können. Als Elektrodenmaterial haben wir nichtrostenden Stahl benutzt, sie sind daher nicht unpolarisierbar, was aber in unserem Falle in Kauf genommen werden konnte.

Reizfrequenz.

Am Eingang unserer Versuchsbetrachtungen wollen wir ganz kurz auf die Bedeutung der Reizfrequenz eingehen. Durch die Anwendung von Wechselströmen verschiedener Frequenz ist es möglich geworden, genaueren Aufschluß über den Einfluß dieser Größe auf den Reizerfolg zu erhalten. Rein[7] und seine Mitarbeiter haben in ihren Versuchen Frequenzen zwischen 30—50 Hertz als optimale zur Reizung vegetativer Nerven gefunden. M. Vogt[8] hat in sehr sorgfältiger Weise diese Verhältnisse untersucht und kommt am Herzvagus der Katze zu einem Frequenzoptimum zwischen 30—45 Hertz.

Aus unseren Versuchen am undurchschnittenen Vagus können wir diese Beobachtungen bestätigen. Bestimmt man für die einzelnen Frequenzen die Intensität des Schwellenreizes, dann zeigt sich, daß für den Bereich zwischen 25—40 Hertz die Intensitäten am niedrigsten sind und nahe beieinander liegen. In der nebenstehenden Kurve (Abb. 2) ist ein solcher Versuch dargestellt. Für den optimalen Frequenzbereich beträgt die Schwellenintensität um 1,0 mA, um mit steigender Frequenz schnell zunehmend sich bei Frequenzen um 200 Hertz einem konstanten Wert von etwa 1,8 mA zu nähern. Wenn auch die absoluten Zahlen in den einzelnen

[7] Z. Biol. **92**, 115 (1931); Ebenda **90**, 260 (1930). — [8] J. f. Psychol. u. Neurol. **45**, 298 (1933).

Versuchen um geringe Beträge voneinander abweichen, so ist doch das Gesamtbild in allen Versuchen, die nach dieser Richtung angestellt worden sind, dasselbe. Hinsichtlich der Erklärung dieser Beobachtung geht man nicht fehl, wenn man die Beziehung zu den Zeitfaktoren der Erregbarkeit sucht. M. Vogt (l. c.) sieht diese Beziehung in der entsprechend längeren Dauer der relativen Refraktärphase und ebenso der Erregungsleitung im vegetativen Nerven. Die allgemeine Gültigkeit der Beziehungen dieser Größen zur Reizdauer, die gleich wichtig neben der Reizintensität steht, geht aus den Untersuchungen von v. Werz[9] am Froschherzen hervor.

Die durch die Frequenz bestimmte Dauer des Einzelreizes ist um so optimaler, je näher sie in ihrer Größenordnung den physiologischen Vorgängen des Erregungsablaufes kommt.

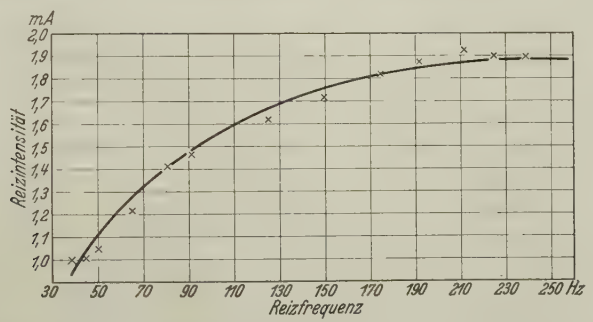


Abb. 2. Versuch 12. XI. 1933. Katze 2,9 kg. 0,09 g/kg Chloralose. Beziehung von Reizfrequenz zur Reizintensität.

Diese Anschauung erfährt eine grundlegende Stützung durch die hervorragenden Arbeiten von Adrian und seinen Mitarbeitern, dem wir die Erkenntnisse über die Art und Zahl der Aktionsstromimpulse in den verschiedenen Teilen des Nervensystems verdanken. So fanden Adrian, Bronk und Phillips[10] die Spontanfrequenzen im Halssympathicus niedriger, als die von Cerebrospinalnerven abgeleiteten.

Auf Grund dieser Beobachtungen haben wir in allen unseren Versuchen, wenn nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt ist, eine Reizfrequenz von 40 Hertz benutzt.

Reizschwelle.

Eine Betrachtung des Verhaltens der Reizschwelle (RS.) während der Dauer eines Versuches zeigt in allen Fällen sowohl bei der Katze wie auch beim Kaninchen, daß die RS. im Anfang ziemlich hoch ist, um im Verlauf von 20—40 Minuten auf einen Wert abzusinken, der dann über Stunden konstant bleibt. An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, daß die RS. ganz selten am rechten wie linken Vagus genau die gleiche war, wie dies

[9] Arch. f. exper. Path. **169**, 70 (1932); Pflügers Arch. **234**, 1 (1934). — [10] J. of Physiol. **74**, 115 (1932).

ohne weiteres aus den Zahlenwerten der Reizintensität der in dieser Arbeit wiedergegebenen Versuche hervorgeht. Zum einen Teil liegt dies wohl an der Methodik solcher Versuche, denn es gelingt z. B. auch bei sorgfältigster Präparation außerordentlich selten und auch dann nur durch Zufall, bei beiden Nerven das einhüllende Bindegewebe vollkommen gleichmäßig zu entfernen, ebensowenig wie die durch leichte Zerrungen des Nerven bedingten und unvermeidlichen Schädigungen beiderseits die gleichen sind. Die auf diese Art entstehenden Widerstandsänderungen sind wahrscheinlich

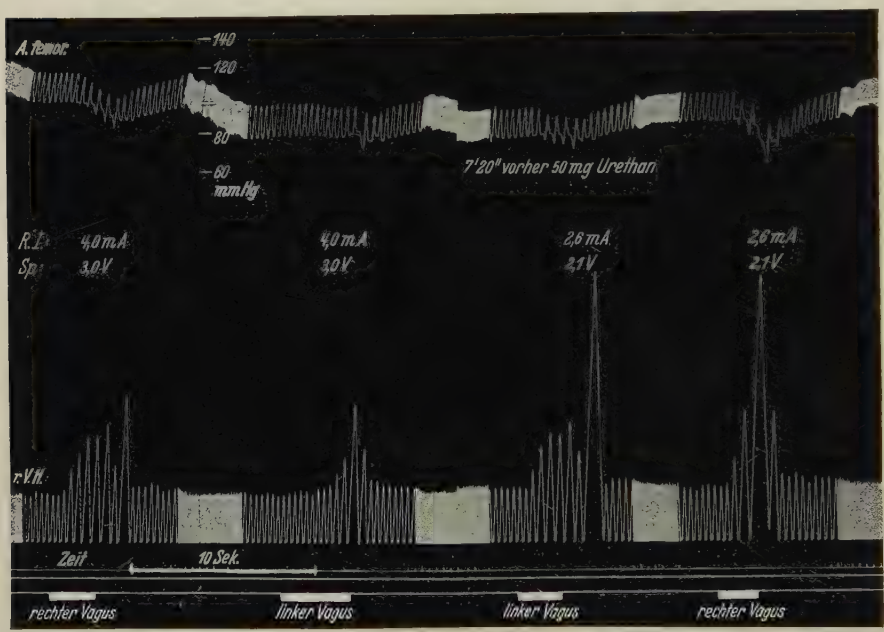


Abb. 3. Versuch 23. XI. 1934. Katze 2,7 kg. 0,09 g/kg Chloralose. Erregbarkeitssteigerung der Vagi durch Lähmung des Vaguszentrums mittels Urethan. RI. = Reizintensität in Milliampere (mA). Sp. = Reizstromspannung in Volt. Die Reizdauer ergibt sich aus der Zeitmarkierung an der untersten Abszissenlinie.

eine Quelle für solche geringen Unterschiede in der Reizschwelle, zumal diese sich während eines Versuches kaum oder gar nicht ändern. Der Anfangswert der Reizintensität (RI). liegt gewöhnlich bei 2—4 mA und erreicht in der oben angegebenen Zeit einen Wert von 0,5—1,0 mA. Das anfängliche Sinken der RS. stellt sich graphisch als eine lineare Funktion der Zeit dar. Wodurch wird denn die Höhe der RS. am undurchschnittenen Vagus bestimmt? Neben den Bedingungen am Erfolgsorgan ist es der zentrale Vagustonus, dem in dieser Beziehung eine nicht unerhebliche Rolle zufallen muß.

Durch die Untersuchungen Adrians[10] durch Impulsmessungen, wurde auf direktem Wege gezeigt, daß eine solche Dauerinnervation

besteht, die man als Vagustonus bezeichnet. Indirekt kann man eine Auskunft über die Größenordnung dieses Zustandes erhalten, indem man die Wirkung seines Ausfalles an einem Erfolgsorgan, z. B. am Herzen, entweder durch Atropinisierung oder Durchschneidung feststellt.

In unserer Versuchsanordnung bietet sich noch eine andere Möglichkeit für die Nachprüfung der oben aufgestellten Behauptung, daß die Reizschwelle des undurchschnittenen Vagus unter anderem auch von der Höhe des zentralen Vagustonus abhängig sei. Eine Möglichkeit ist

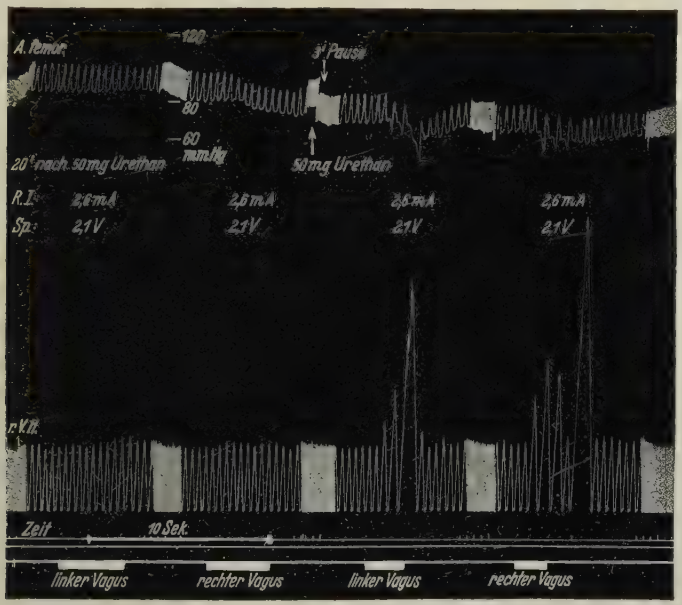


Abb. 4. Fortsetzung des Versuchs von Abb. 3. Erregbarkeitssteigerung der Vagi durch Lähmung des Vaguszentrums.

dadurch gegeben, daß man die normale Aktivität des Vaguszentrums Narkotica herabzumindern oder auszuschalten versucht. Die Chloralosenarkose läßt, wie wir schon oben erwähnten, die vegetativen Zentren in der Medulla oblongata ziemlich unbeeinflußt. Im Urethan hat man nun ein Zusatznarkoticum, daß an der Katze infolge seiner schnellen Verseifung nur kurze Zeit wirkt, außerdem aber einen genügend starken Einfluß auf die vegetativen Zentren entfaltet, so daß es sich in diesem Falle sehr gut dazu eignet, das Vaguszentrum in dem gewünschten Sinne zu beeinflussen.

Als ein Beispiel führen wir den nebenstehenden Versuch (Abb. 3) an. In diesem Falle liegt die Reizschwelle für beide Vagi bei 4,0 mA, aus der Ordinatenkurve ergibt sich eine deutliche negativ chronotrope Wirkung. Nachdem die Katze 50 mg Urethan intravenös bekommen hat, sinkt die

Schwellenintensität auf 2,6 mA ab; wobei der Reizerfolg noch etwas stärker ist als zu Versuchsbeginn. Wie aus der Fortsetzung des Versuchs (Abb. 4) zu ersehen ist, klingt die Urethanwirkung bald, d. h. in diesem Falle nach 20 Minuten ab, wir bekommen bei der RI. von 2,6 mA keine Wirkung mehr. Wenn wir jetzt erneut dieselbe Menge Urethan zuführen, dann wird ein Reiz gleicher Intensität wieder voll wirksam, wie wir das beim ersten Male gesehen haben. Die gleiche Wirkung läßt sich auch mit anderen Narkoticis erreichen, sie ist also nicht etwa eine Sonderwirkung des Urethans. Besonders stark wirksam sind in dieser Beziehung die Barbitursäureabkömmlinge, so genügen z. B. schon 2 mg Pernocton (Butyl-bromallylbarbitursäure), um an einer 2 kg schweren Katze in der gleichen Art zu wirken, wie das Urethan. Wenn man bedenkt, daß die narkotische Dose 50 mg pro kg Pernocton ausmacht, so reicht schon $^1/_{50}$ dieser Menge aus, um als Zusatznarkoticum am Chloralosetier eine deutliche Herabsetzung der Aktivität des Vaguszentrums zu machen. Wir haben schon in einer früheren Arbeit[5] auf diese Wirkung von Barbitursäureabkömmlingen hingewiesen, sie muß unter allen Umständen dann berücksichtigt werden, wenn man über den Tätigkeitszustand der vegetativen Zentren etwas aussagen will.

Es gibt noch eine andere Möglichkeit, um die eben angeführte Beobachtung zu ergänzen. Es ist bekannt, daß bei einseitiger Vagusdurchschneidung man bei Reizung des zentralen Stumpfes eine Wirkung auf das Herz auf dem Wege über das Vaguszentrum und den undurchschnittenen anderen Vagus bekommt. In allen diesen Fällen ist die Schwellenintensität am zentralen Stumpf ausnahmslos erheblich viel höher als am undurchschnittenen Vagus. Auf den Einfluß der Durchschneidung an sich auf die Erregbarkeit werden wir weiter unten noch zu sprechen kommen. Auch in diesen Fällen gelingt es durch eine Zusatznarkose, die RS. am zentralen Stumpf in dem Sinne zu beeinflussen, daß die Schwellenintensität sinkt, und zwar kann sie manchmal den Wert erreichen, der an der undurchschnittenen Seite wirksam ist. Aus der untenstehenden Tabelle 1 sehen wir, wie unter der Wirkung von 30 mg Numal (Allylisopropylbarbitursäure) ein derartiger Einfluß ersichtlich wird. Unter dieser Narkosewirkung ändert sich die Schwellenintensität am

Tabelle 1. 4. II. 1933. Katze 2,5 kg, 0,07 g Chloralose pro kg, rechter Vagus durchschnitten.

Gereizter Nerv	Zeit in		Reizintensität in mA	Frequenz		Bemerkungen
	Min.	Sek.		vorher	nachher	
Rechter zentraler Vagus .			2,75	220	146	
Linker Vagus			0,55	220	144	
Linker Vagus	1	30	0,55	248	134	30,0 mg Numal (Allylisopropylbarbitursäure)
Rechter zentraler Vagus .	3	00	1,50	248	138	

zentralen rechten Vagusstumpf recht deutlich, indem sie von 2,75 mA auf 1,50 mA heruntergeht. Der Wegfall des Vagustonus wird aber gleichzeitig aus der Pulsbeschleunigung von 220 auf 248 pro Minute deutlich.

In der Differenz der RI. am zentralen Stumpf gegenüber der des undurchschnittenen Vagus kommt gleichfalls wieder der zentrale Tonus zum Ausdruck. Um über den zentralen Stumpf eine Wirkung auf der contralateralen Seite zu bekommen, müssen die zentrifugalen Impulse durch die Steigerung der RI. überwunden werden.

Vagusdurchschneidung.

Sehr interessant sind die Veränderungen der Erregbarkeit, wie sie bei der Vagusdurchschneidung auftreten. Am einfachsten liegt der Fall bei der doppelseitigen Vagusdurchschneidung. Wenn man bei konstanter RS. gleichzeitig beide Vagii durchschneidet, dann fängt nach kurzer Zeit (etwa 5 Minuten) die RS. an zu fallen und erreicht innerhalb von 30—50 Minuten sehr niedrige Werte. Wie aus der untenstehenden Kurve ersichtlich wird (Abb. 5), steigt die Erregbarkeit des linken Vagus so, daß die Reizintensität von 1,8 mA vor der Durchschneidung auf 0,1 mA 50 Minuten nach derselben absinkt. Diese Erregbarkeitssteigerung konnte immer und in ungefähr gleichem Grade bei allen nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen festgestellt werden.

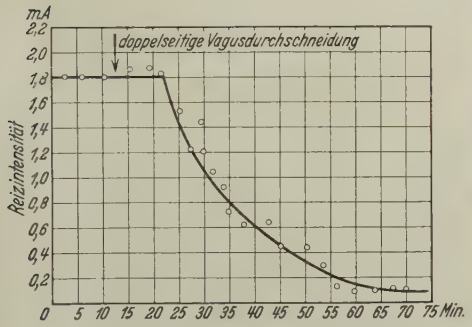


Abb. 5. Versuch 7. XII. 1933. Katze 2,9 kg. 0,075 g/kg Chloralose. Wirkung der doppelseitigen Vagusdurchschneidung auf die Vaguserregbarkeit, geprüft am linken peripheren Vagusstumpf.

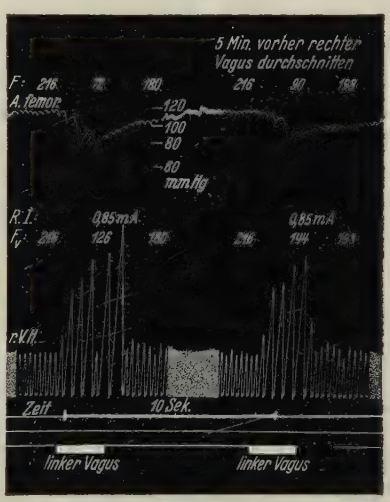


Abb. 6. Versuch 18. VII. 1933. Katze 2,7 kg. 0,07 g/kg Chloralose. Einfluß der einseitigen Vagusdurchschneidung auf die Erregbarkeit der anderen Seite. F = Pulsfrequenz, F_v = Frequenz des rechten Vorhofes.

Betrachtet man sich einmal die Verhältnisse bei einer einseitigen Vagusdurchschneidung, so ergibt sich vom peripheren Stumpf der durchschnittenen Seite aus gleichfalls eine Erregbarkeitssteigerung; auf der

undurchschnittenen Seite hingegen kommt es zu einer Erregbarkeitsherabsetzung mäßigen Grades. Diese hält ungefähr 1 Stunde an, um dann einer Steigerung Platz zu machen. Die Erregbarkeitsherabsetzung am undurchschnittenen Vagus wird aus der vorstehenden Kurve (Abb. 6) ohne weiteres deutlich. Die Reizung des linken Vagus hat eine Herabsetzung der Frequenz des Vorhofes von 216 auf 126 pro Minute zur Folge, dabei ergibt sich aus der Differenz der Verminderung der Kammerfrequenzen von 216 auf 72 pro Minute noch eine Erschwerung der Überleitung. Eine Prüfung des Reizerfolges mit derselben RI. von 0,85 mA am selben Nerv 5 Minuten nach der Durchschneidung des rechten Vagus ergibt eine deutliche Herabsetzung, wie man sie schon ohne weiteres aus der Ordinatenzeitkurve des rechten Vorhofes ersehen kann, dessen Frequenz unter der Vagusreizung nur von 216 auf 144 pro Minute zurückgeht. Die Änderung der Kammerfrequenz von 216 auf 90 pro Minute weist noch auf das Bestehen der Überleitungserschwerung hin. Die nach Ablauf von 40–60 Minuten eintretende Steigerung der Erregbarkeit auch vom undurchschnittenen Vagus aus hält sich in mittleren Grenzen, dabei besteht immer ein ausgesprochener Unterschied der Schwellenintensität der durchschnittenen Seite gegenüber, die ungefähr im Verhältnis 1 : 5—8 niedriger zu sein pflegt.

Diese Beobachtungen wurden in allen nach dieser Richtung hin unternommenen Versuchen sowohl an der Katze wie auch am Kaninchen immer wieder gemacht. Die Auswirkungen der doppelseitigen Durchschneidung decken sich durchaus mit den Feststellungen von v. Tschermak[11], der in sehr schönen Versuchen an Hunden zeigte, daß die Erregbarkeit des Vagus vom peripheren Ende der durchschnittenen Seite stark gesteigert wird, wenn man den anderen Vagus durchschneidet. C. L. Hou und E. Th. Brücke[12] konnten in Untersuchungen an der Kröte durchaus das gleiche Verhalten feststellen. Bei der einseitigen Durchschneidung hat Tschermak gleichfalls die Erregbarkeitszunahme auf der durchschnittenen Seite festgestellt, nicht aber die Abnahme der Erregbarkeit auf der undurchschnittenen Seite.

Wie sind nun diese Erregbarkeitsänderungen zu erklären? Mit der Vagusdurchschneidung ist immer die Trennung vom Vaguszentrum verbunden und damit fällt die schon oben erwähnte Dauerinnervation, d. h. der Vagustonus fort. Der Weg einer solchen Deutung ergibt sich ohne weiteres aus dem Übertragungsmechanismus der Vaguswirkung, die verkörpert wird durch die Bildung des Vagusstoffes bzw. des Acetylcholins.

Wir haben schon oben auf diese wesentliche Tatsache hingewiesen, daß die Vaguswirkung durch einen chemischen Überträger (Dale's „chemical transmitter") am Erfolgsorgan zustande kommt. Nach den Untersuchungen von Dale und seinen Mitarbeitern[4] ist die Wirkung des Löwischen Vagus-

[11] Monatsschr. f. Psychol. u. Neurol. **26**, 312 (1909). — [12] Pflügers Arch. **227**, 351 (1931).

stoffes absolut identisch mit der des Acetylcholins. Dale und Dudley[13] ist der chemische Nachweis von Acetylcholin in der Pferdemilz gelungen. Kahlson[14] konnte zeigen, daß neben der Milz der Dünndarm biologisch nachweisbares Acetylcholin enthält. Was nun den Zusammenhang zwischen der Vaguserregbarkeit und dem chemischen Überträger der Wirkung angeht, so haben schon Hou und Brücke[12] festgestellt, daß durch die Durchschneidung die Zeiterregbarkeit (Chronaxie) des Vagus keine eindeutige Änderung erfährt, durch die man die Erregbarkeitssteigerung erklären könnte, wohl aber fanden sie, daß die Empfindlichkeit des Erfolgsorgans gegenüber dem Acetylcholin gesteigert war. Diese Empfindlichkeitssteigerung ist von sehr großer Bedeutung. Wenn wir fragen, worin sie ihren Grund hat, so gibt uns der von W. Straub[15] festgestellte Mechanismus der Potentialwirkungen bei einer Gruppe von Pharmaca die Antwort. Seine grundlegenden Untersuchungen stellte Straub mit dem Muscarin an; es ist rückschauend sehr interessant, daß diese wichtigen Beobachtungen mit einem dem Acetylcholin chemisch wie pharmakologisch so nahe stehenden Körper gemacht wurden. Dabei wurde nun festgestellt, daß im Gegensatz zu anderen pharmakologisch wirksamen Stoffen die Muscarinwirkung nicht so sehr durch die absoluten Mengen als vielmehr „durch den Ausgleich eines bestimmtwertigen Konzentrationspotentials in der Richtung zum Zellinnern" zustande kommt.

Straub charakterisiert die zwei Typen von Wirkstoffen außerdem auf die folgende Art: „Verschieden sind die Typen darin, daß das Veratrin usw. das Erfolgsorgan in einen geänderten Zustand versetzt, der sich an der durch einen Reiz ausgelösten Funktion in quantitativer Weise äußert. Das Muscarin hingegen wirkt selbst als (Hemmungs-)-Reiz, und die als Vergiftungsfolge beobachtete Wirkung ist identisch mit der durch die Reizung einer Übertragungsvorrichtung (Nerv) verursachten physiologischen Wirkung.

Es ist recht interessant, daß sich das Muscarin als „Reizgift" auch darin bewährt, daß es, wie jeder physiologische Reiz, durch ein Potential wirkt, und umgekehrt, daß es bei Vermeidung eines Gefälles (Einschleichen) wie der physiologische Reiz unwirksam bleibt".

Im Anschluß an diese Betrachtungen kann der Effekt der Vagusreizung, d. h. insbesondere die Erregbarkeitsänderungen unter verschiedenen Bedingungen eine weitere Klärung erfahren, da der chemische Überträger der Wirkung — das Acetylcholin — den Potentialwirkstoffen zugehört.

Erst neuerdings hat Kahlson[16] den Charakter der Acetylcholinwirkung in eindeutigen Versuchen am Froschherzen als Potentialwirkstoff aufgeklärt. Im gleichen Sinne haben Haag und Kahlson[16] die Bedeutung des Acetylcholins für die Darmmotorik klargestellt.

[13] J. of Physiol. **68**, 160 (1931). — [14] Arch. f. exper. Path. **175**, 198 (1934). — [15] Pflügers Arch. **119**, 127 (1907). — [16] Arch. f. exper Path. **169**, 44 (1932); Ebenda **169**, 56 (1932).

Im Falle einer Dauerinnervation, wie wir sie am Herzvagus gerade im Durchschneidungsversuch feststellen können, muß mit einer Dauerbildung des Acetylcholins gerechnet werden. Durch die Untersuchungen von Löwi und Navratil[17] und andere wissen wir, daß Acetylcholin, welches Blut und Geweben zugesetzt wird, durch eine Esterase sehr schnell verseift wird. Durch diese beiden Vorgänge wird ein dauerndes Konzentrationsgefälle möglich, dem eine Dauerwirkung entspricht, die man gemeinhin als Vagustonus bezeichnet. Wenn nun, wie bei einer doppelseitigen Vagusdurchschneidung die Dauerbildung von Acetylcholin mehr oder weniger vollkommen ausfällt, so muß bei einer künstlichen Reizung der peripheren Vagusstümpfe das Konzentrationsgefälle für das jetzt neugebildete Acetylcholin sehr viel größer sein als vorher, h. d. mit anderen Worten, muß eine viel stärkere Wirkung zustande kommen. Dabei braucht die gebildete absolute Menge an Acetylcholin nicht vermehrt zu sein, obwohl es durchaus denkbar ist, daß bei fehlender Dauerbildung die Neubildungsmöglichkeit gesteigert sein kann, was den oben angenommenen Vorgang gleichsinnig steigernd beeinflussen würde. Diese hier gemachte Annahme dürfte eine Erklärungsmöglichkeit für die starke Steigerung der Erregbarkeit nach der Vagusdurchschneidung abgeben.

Umgekehrt liegt der Fall bei einer Steigerung der Dauerbildung des Acetylcholins, wie man sie bei einem hohen Vagustonus annehmen muß; je höher sie ist, um so größer muß der sie verursachende Reiz und damit die Zusatzbildung sein, um eine Wirkung auszulösen. Wir haben oben gezeigt, daß man durch Narkotica einen hohen Vagustonus vorübergehend herabsetzen kann, dies wurde an dem Verhalten der Reizintensität beobachtet; die gleiche Wirkung wird z. B. in einem Falle (Abb. 3) durch einen um 35% schwächeren Reiz ausgelöst, als er vor der Herabsetzung der Aktivität des Vaguszentrums durch ein Narkoticum nötig war. Außerdem tritt der umgekehrte Vorgang ein, wenn die Wirkung des Narkoticums abklingt, wird ein bis dahin wirksamer Reiz unterschwellig.

Vielleicht ist die vorübergehende Herabsetzung der Erregbarkeit kurz nach der Durchschneidung auf die gleiche Ursache zurückzuführen, indem der Reizzustand am durchschnittenen peripheren Vagusende, wie er sich durch den Demarkationsstrom kenntlich macht, sich in der Dauerbildung des Acetylcholins bemerkbar macht. Im gleichen Sinne dürfte man auch die Erklärung für die geringe Erregbarkeitsherabsetzung am contralateralen Vagus bei einseitiger Durchschneidung suchen. Wir haben bisher stillschweigend angenommen, daß die Verseifungsgeschwindigkeit keinen Änderungen unterliegt, was noch nicht erwiesen ist. Allerdings ist, wie wir später am Beispiel des Physostigmins noch sehen werden, es nicht

[17] Pflügers Arch. **214**, 678 (1926).

sehr wahrscheinlich, daß sie durch die Vagusreizung als solche beeinflußt wird; während wir von der Acetylcholinbildung mit Sicherheit ihre Abhängigkeit von der Vagusreizung kennen. Deshalb sehen wir in der nicht bewiesenen Annahme keinen Gegengrund unserer eben angestellten Betrachtungen.

Latenzzeit und Acetylcholinwirkung.

Die oben mitgeteilten Beobachtungen und Betrachtungen über die Beziehung von Reizfrequenz und Reizintensität weisen darauf hin, daß für den Reizerfolg der Reizdauer neben der Intensität eine wichtige Aufgabe zukommt. In unseren Versuchen beträgt die Latenzzeit bei gerade überschwelligen Reizen im Durchschnitt 0,4 Sekunden; nähert man sich aber der Schwellenwertsgrenze, dann kann die Latenzzeit erheblich zunehmen. Nach Aufhören der Reizung beobachteten wir unter normalen Umständen bei einer Reizdauer von 2,0 bis 2,5 Sekunden ein Überdauern der Wirkung, das wir als Nachwirkungszeit (NZ.) bezeichnen möchten, um 1,0 bis 1,8 Sekunden im Durchschnitt. Nach unseren bisherigen Betrachtungen liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen Latenz- bzw. Nachwirkungszeit an den Übertragungsmechanismus der Vaguswirkung zu denken.

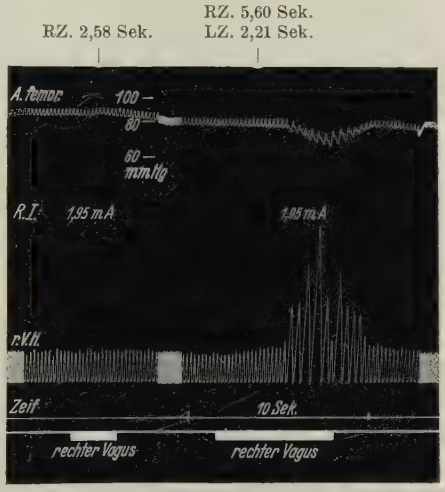


Abb. 7. Versuch 19. VI. 1933. Kaninchen 3,6 kg. 1,0 g/kg Urethan. Beziehung der Reizdauer zur Vaguswirkung und Latenzzeit. RZ. = Reizzeit, LZ. = Latenzzeit.

Die Zunahme der Latenzzeit bzw. die Bedeutung der Reizdauer für den Wirkungseintritt kann aus dem obenstehenden Versuch entnommen werden (Abb. 7). Ein Reiz von 1,95 mA bleibt bei einer Dauer von 2,58 Sekunden unbeantwortet, während die Verlängerung der Reizdauer auf 5,6 Sekunden bei gleichbleibender Intensität eine ausgesprochene Wirkung zur Folge hat. Die Wirkung überdauert die Reizzeit um 1,83 Sekunden und die Latenzzeit beträgt in diesem Falle 2,21 Sekunden. Nach den Annahmen für die Potentialwirkung des gebildeten Acetylcholins ist die Voraussetzung für das Wirksamwerden eines Reizes eine Änderung des Konzentrationsgefälles durch eine Steigerung der Acetylcholinbildung; wenn nun die RI. sich einem Grenzwert nähert, dann reicht die in einer kurzen Zeit gebildete Menge dazu noch nicht aus und erst eine Verlängerung der Reizdauer führt zur wirksamen Erhöhung des

Konzentrationsgefälles. Wenn diese Annahme zutrifft, dann muß es möglich sein, durch eine künstliche Zufuhr von Acetylcholin einen auch bei längerer Dauer unterschwelligen Reiz wirksam werden zu

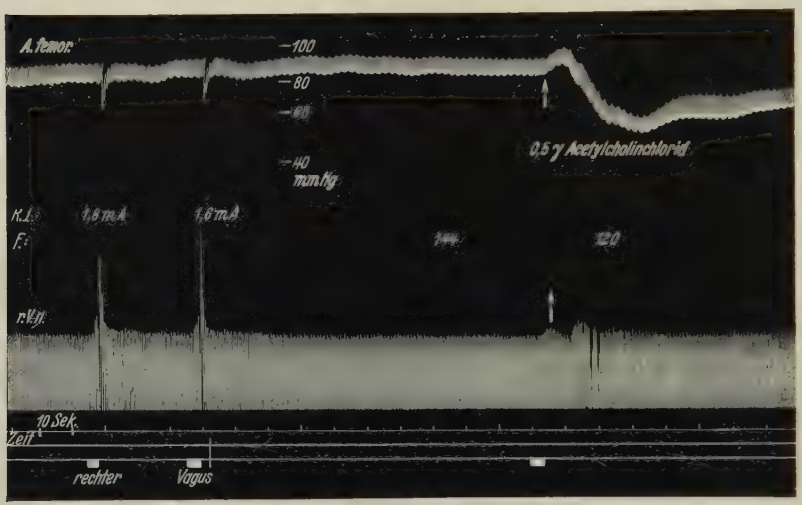


Abb. 8 a. Versuch 22. XI. 1934. Katze 1,9 kg. 0,09 g/kg Chloralose. Acetylcholinwirkung. F. = Frequenz.

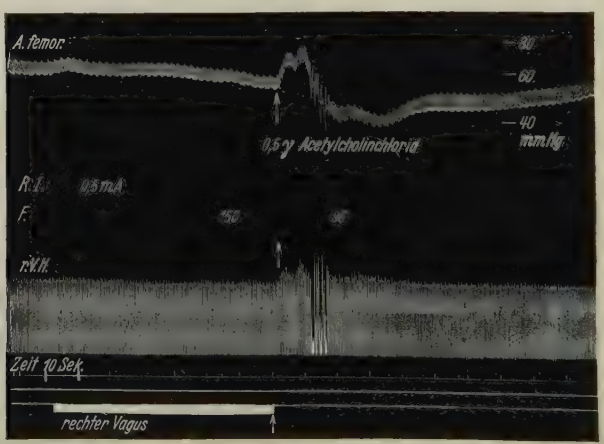


Abb. 8 b. Fortsetzung des Versuchs Abb. 8 a. Verstärkung der Acetylcholinwirkung durch eine vorangehende unterschwellige Vagusreizung. Auftreten eines partiellen Herzblocks.

lassen. Dieser Versuch ist von uns in der Art gemacht worden, daß wir eine bestimmte, in ihrer Wirkung vorher geprüfte Acetylcholinmenge am Schluß eines länger dauernden wirkungslosen Vagusreizes injizierten, wie dies im folgenden Versuch geschehen ist.

Aus Abb. 8a ergibt sich der Vorversuch, in dem zuerst einmal die Reizschwelle für den rechten Vagus festgestellt wurde. Eine zweimal wiederholte Reizung des rechten Vagus mit einer RI. von 1,6 mA ergibt eine deutliche Wirkung im Sinne einer Pulsverlangsamung. Eine nach kurzer Pause erfolgte intravenöse Injektion von 0,5 γ Acetylcholinchlorid macht neben einer vorübergehenden Blutdrucksenkung eine geringfügige Verlangsamung der Herzaktion die an der Ordinatenzeitkurve besser erkennbar ist als an der Pulskurve, obwohl sie auch da feststellbar ist. Die Frequenz geht von 144 auf 120/Minute herunter. Nach einer Pause von 5 Minuten erfolgt, wie aus Abb. 8b zu ersehen ist, eine Dauerreizung des rechten Vagus mit der unterschwelligen RI. von 0,5 mA; am Schluß der Reizung, die 1 Minute und 10 Sekunden gedauert hat, wird wiederum eine Menge von 0,5 γ Acetylcholinchlorid injiziert. Dabei zeigt sich, daß die Wirkung im negativ chronotropen Sinne ganz ausgesprochen verstärkt worden ist, wie es sich aus den Pulszahlen ohne weiteres ergibt, die von 150 auf 96/Minute absinken; außerdem tritt ein partieller Block auf.

Aus derartigen Beobachtungen darf man doch wohl entnehmen daß die Theorie der Potentialwirkungen von Straub die Grundlage zum Verständnis der bislang angeführten Beobachtungen abgibt. Nur so werden die Änderungen der Vaguserregbarkeit durch entsprechende Vorgänge im Konzentrationsgefälle verständlich, in gleicher Weise wird die Bedeutung der Reizdauer für den Reizerfolg unter diesem Gesichtspunkt deutlicher.

Die doppelseitige Vagusreizung.

Schon frühzeitig nach der Feststellung der negativ chronotropen Wirkung bei Vagusreizung stellten M. Hoffa und C. Ludwig[18] fest, daß bei doppelseitiger Vagusreizung eine stärkere Wirkung beobachtet wird, als wenn man nur einseitig reizt. Es ließ sich zeigen, daß es sich dabei nicht um eine einfache Summation handelt, sondern, daß bei einer Dauerreizung des einen Vagus die Wirkung durch die zusätzliche Reizung des zweiten nicht verdoppelt wird, sondern höchstens bis zu 30% zunimmt. E. Hüfler[19] beobachtete in ähnlichen Versuchen, daß, je später die zusätzliche Reizung des anderen Vagus stattfindet um so geringer die Wirkungssteigerung ist; ja in einer Reihe von Fällen fehlte sie sogar vollkommen. Der Autor führt diese Erscheinung auf eine Ermüdung des intracardialen Herzhemmungsapparates zurück. Ähnliche Erscheinungen beobachteten J. Dogiel und E. Grahe[20]; daneben machten sie die interessante Feststellung, daß die Reizung eines Vagus in continuo, also sowohl seiner zentrifugalen wie der zentripetalen Fasern wohl eine Pulsverlangsamung und höchstens einen kurz dauernden und vorübergehenden

[18] Zeitschr. f. rat. Med. Heidelberg **9**, 116 (1850). — [19] Du Bois Arch. f. Physiol. 1889, S. 295. — [20] Ebenda 1895, S. 390.

Herzstillstand ergibt, hingegen nach der Durchschneidung die Reizung des peripheren Stumpfes regelmäßig einen länger dauernden Stillstand zur Folge hat. Wenn sie nun gleichzeitig sowohl das periphere wie das zentrale Ende reizten, dann bekamen sie wohl eine Pulsverlangsamung, aber keinen Herzstillstand.

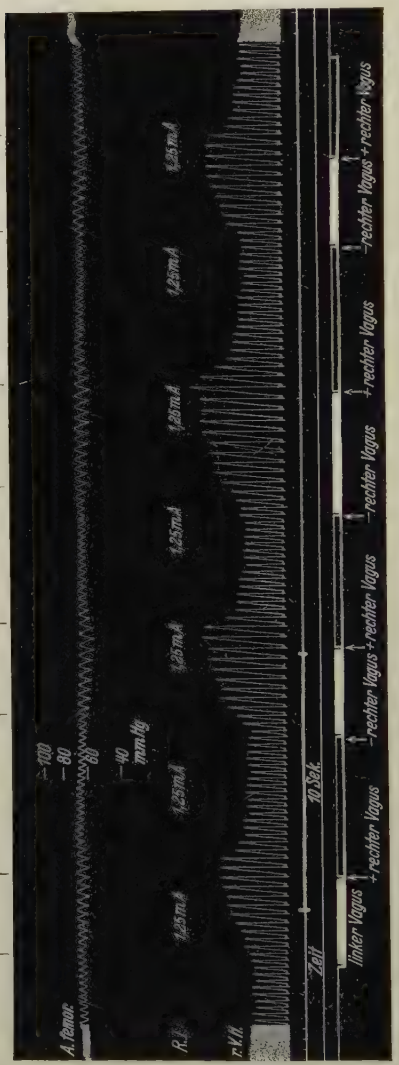


Abb. 9. Versuch 20. II. 1933. Katze 2,8 kg. 0,07 g/kg Chloralose. Auslöschphänomen bei Dauerreizung des linken und Zusatzreizung des rechten Vagus. Die Dauerreizung ist als weißes Viereck an der untersten Abszissenlinie erkenntlich, die Zusatzreizung als schwarze Unterbrechung. LZ. = Latenzzeit, LAZ. = Latenzzeit des Auslöschphänomens.

Wir haben nun in unseren Versuchen auch regelmäßig Reizungen beider Vagi vorgenommen, und zwar auf verschiedene Art und Weise, indem wir entweder bei der Dauerreizung des einen Vagus den anderen zusätzlich reizten oder aber, indem wir beide Nerven gleichzeitig einer Reizung unterwarfen. Neben Wirkungssteigerungen, die bei doppelseitiger Reizung auch höchstens eine Steigerung von 30% gegenüber der durch einseitige Vagusreizung erzielten Wirkung aufwiesen, haben wir außerordentlich häufig durch die zusätzliche Reizung des zweiten Vagus eine vollkommene Aufhebung oder auch Abschwächung des Reizerfolges gesehen. Betrachten wir einmal den folgenden Versuch (Abb. 9), der an der Katze bei undurchschnittenen Nerven angestellt wurde. Eine Reizung des linken Vagus mit einer Reizintensität von 1,25 mA hat nach einer Latenzzeit von 1,48 Sekunden eine deutliche Pulsverlangsamung zur Folge; wird nun nach 3,5 Sekunden dauernder Reizung der rechte Vagus mit gleicher Intensität zusätzlich gereizt, so kommt es zu einer Aufhebung der Vaguswirkung. Unterbricht man, wie es in diesem Falle nach 5,3 Sekunden geschah, die Zusatzreizung des rechten Vagus, so tritt nach 0,59 Sekunden wieder eine aus-

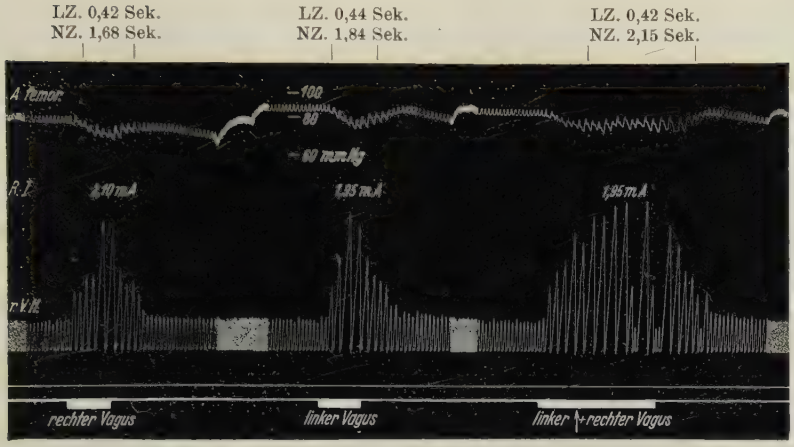


Abb. 10 a. Versuch 19. VII. 1933. Kaninchen 3,6 kg. 1,0 g/kg Urethan. Summation der Vaguswirkung bei doppelseitiger Vagusreizung. LZ. = Latenzzeit, NZ. = Nachwirkungszeit.

gesprochene Verlangsamung der Herzaktion ein. Ein noch zweimaliges Vorgehen in der gleichen Richtung hat die gleichen Erscheinungen zur Folge. Dabei ist bemerkenswert, daß die Latenzzeit des Wirkungswiedereintritts nach Wegfall der zusätzlichen Reizung weiterhin auf 0,47 bzw. 0,29 Sekunden abnimmt. Interessant ist das Verhalten der Latenzzeit des Auslöschphänomens (LAZ.), das bei der ersten Auslöschung 1,35 Sekunden und den nachfolgenden 2,25 Sekunden beträgt. Im ganzen stellt man fest, wie es sich aus der Ordinatenzeitkurve des rechten Vorhofs ergibt, daß die Wirkung von dem dauernd gereizten linken Vagus nach den Unterbrechungen zugenommen hat. Wir möchten hier darauf hinweisen, daß die Schwellenintensität für den rechten Vagus 1,55 mA betrug, also deutlich höher war wie die der linken Seite, von der

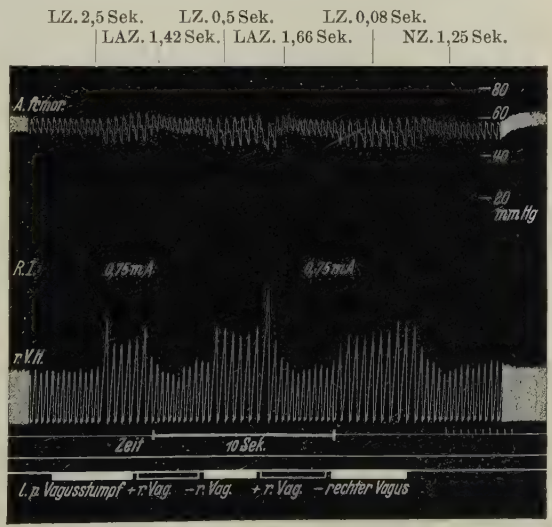


Abb. 10 b. Fortsetzung des Versuchs Abb. 10 a. Erregbarkeitssteigerung am linken Vagus nach Durchschneidung. Positives Auslöschphänomen vom undurchschnittenen rechten Vagus aus. LZ. = Latenzzeit, LAZ. = Latenzzeit des Auslöschphänomens, NZ. = Nachwirkungszeit.

aus die Dauerreizung erfolgte. Wir sind in der Lage gewesen, in allen unseren Versuchen dieses Verhalten ausnahmslos bestätigen zu können.

In Versuchen am Kaninchen konnten wir zeigen, daß diese Erscheinung nicht etwa auf eine Tierart beschränkt bleibt. Um das Auslöschphänomen, wie wir die Hemmungswirkung des zusätzlich gereizten zweiten Vagus nennen möchten, auszulösen, ist ein Unterschied der Erregbarkeit der beiden Vagi Voraussetzung. Je näher die Schwellenwerte

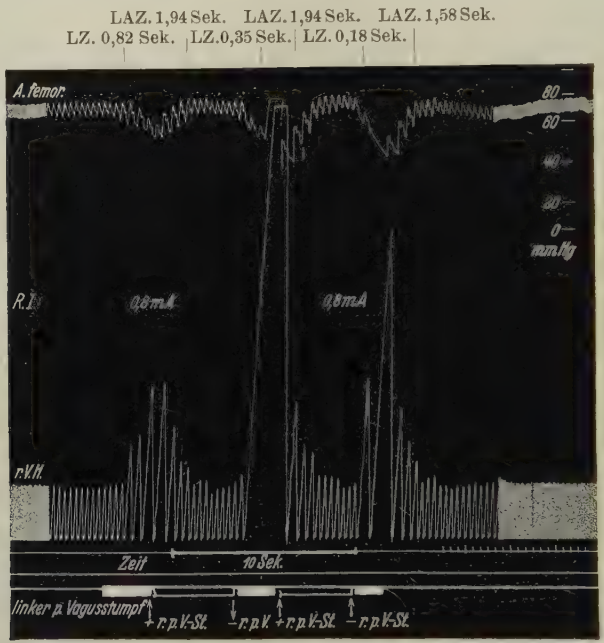


Abb. 10 c. Fortsetzung des Versuches Abb. 10 b. Auslöschphänomen nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung. LZ. = Latenzzeit, LAZ. = Latenzzeit des Auslöschphänomens.

der Reizintensität beieinander liegen, um so geringer ist die auslöschende Wirkung der zusätzlichen Reizung des unerregbareren Vagus. Man kann die Wirkung, die durch die Reizung des höher erregbaren Vagus zustande kommt, immer nur durch die zusätzliche Reizung des weniger erregbaren abschwächen oder aufheben. Bei auslösbarem Auslöschphänomen bleibt die gleichzeitige Reizung beider Vagi immer ohne sichtbaren Erfolg (siehe z. B. Abb. 13). Bei gleicher oder annähernd gleicher Erregbarkeit von beiden Nerven aus bekommt man bei zusätzlicher Reizung des zweiten oder gleichzeitiger Reizung beider Vagi eine mehr oder weniger starke Steigerung der Wirkung. Der folgende Versuch am Kaninchen (Abb. 10 a—c) mag zur Erläuterung dieses Verhaltens dienen. Wir sehen (Abb. 10a), daß bei einer Intensität von 2,1 mA

über den rechten Vagus eine ausgesprochene chronotrope Wirkung am Herzen zustande kommt; es gelingt bei einer Intensität von 1,95 mA vom linken Vagus aus eine qualitativ und quantitativ fast gleiche Wirkung auszulösen. Wir möchten an dieser Stelle erwähnen, daß wir hinsichtlich des Einflusses auf Frequenz keinen Unterschied qualitativer Art zwischen der Wirkung des linken und rechten Vagus gefunden haben. Reizen wir nun — wie im vorliegenden Falle — den linken Vagus mit deutlichem Effekt und dann bei der gleichen Intensität von 1,95 mA zusätzlich den

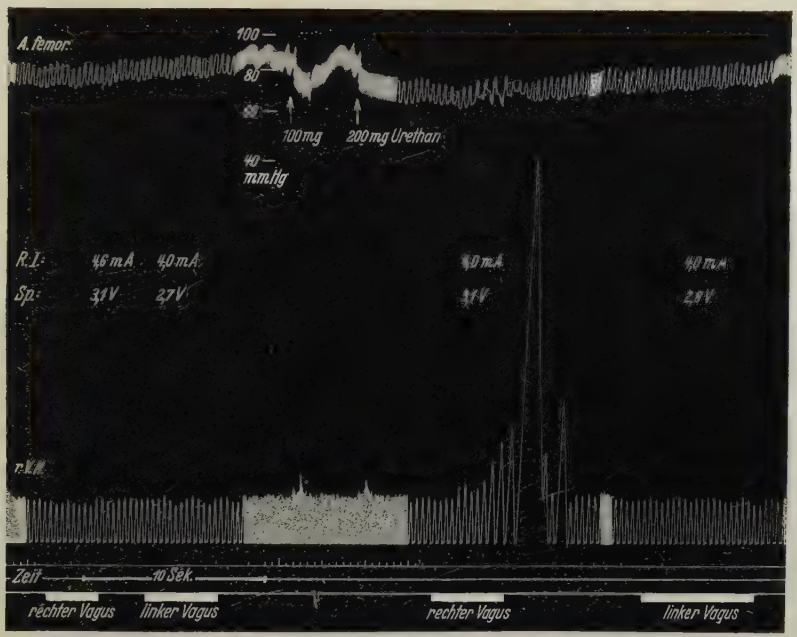


Abb. 11 a. Versuch 28. XI. 1934. Katze 3,6 kg. 0,08 g/kg Chloralose. Doppelseitige Exstirpation des Ganglion stellatum. Urethanwirkung auf das Vaguszentrum.

rechten, so sehen wir keine Abschwächung oder Aufhebung der Wirkung sondern eine deutliche Verstärkung. Um die oben erwähnte Auslöschung zu erhalten, müßte die Erregbarkeit eines der beiden Vagi eine Änderung erfahren. Wie wir oben gezeigt haben, ist es möglich, mittels der Vagusdurchschneidung die Erregbarkeit vom peripheren Stumpfe der durchschnittenen Seite aus zu steigern. Wir haben nun in diesem Falle den linken Vagus durchschnitten. Vor der Durchschneidung lag die Reizschwelle für den linken Vagus bei 1,3 für den rechten bei 1,0 mA; 5 Minuten nach der Durchschneidung ist die Erregbarkeit vom linken peripheren Vagusstumpf aus auf 0,75 mA gestiegen, während die der undurchschnittenen rechten Seite auf 1,5 hinuntergegangen ist. Reizen wir nun — wie dies in Abb. 10 b geschah — den linken peripheren Vagusstumpf mit einer Intensität

von 0,75 mA, so bekommen wir nach einer Latenzzeit von 2,5 Sekunden eine ausgesprochene Wirkung, die durch die zusätzliche Reizung der undurchschnittenen rechten Seite aufgehoben wird. Die Unterbrechung der Zusatzreizung führt nach einer Latenz von 0,5 Sekunden zum Durchbruch der Wirkung von Seiten des dauernd gereizten linken Vagusstumpfes. Nach einer nochmaligen Wiederaussetzung durch den rechten Vagus verkürzt sich die Latenzzeit des Wiedereintritts der Wirkung auf 0,08 Sekunden. Dieser Versuch zeigt also, daß einmal die Änderung der Erregbarkeit die Auslösung des Auslöschphänomens möglich macht; außerdem zeigt es sich, daß die zusätzliche Reizung der undurchschnittenen Seite in diesem Falle die wirksame ist. Geht man nun noch einen Schritt weiter und durchschneidet auch noch den rechten Vagus und beobachtet, wie der Reizerfolg vom linken peripheren Vagusstumpf durch die zusätzliche Reizung des rechten Stumpfes beeinflußt wird, so stellt man fest (Abb. 10c), daß hier ebenfalls ein positives Auslöschphänomen beobachtet werden kann. Das Verhalten der Latenzzeit ist ähnlich wie in den bereits erwähnten Fällen. Sie beträgt bei Beginn der Reizung des linken Stumpfes 0,82 Sekunden, um nach der ersten Auslöschung auf 0,35 und nach der zweiten auf 0,18 Sekunden zurückzugehen. Außerdem ist bei diesem Versuch besonders deutlich die Wirkungszunahme nach Aufhebung der Auslöschung zu beobachten. Wir sehen also, daß auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung eine Auslöschung möglich ist.

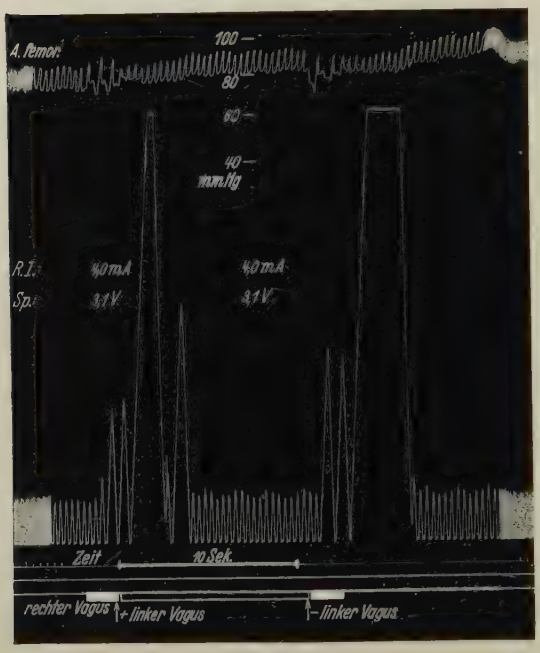


Abb. 11 b. Fortsetzung des Versuchs Abb. 11 a. Positives Auslöschphänomen bei doppelseitiger Exstirpation des Ganglion stellatum.

Es interessierte uns nun, ob bei dem Zustandekommen der Abschwächung bzw. Auslöschung nicht ein antagonistischer Einfluß durch eine gleichzeitige Sympathicusreizung eine Rolle spielte, zumal die Voraussetzung eines Unterschiedes der Reizintensitäten darauf hinweist, daß Erregbarkeitsunterschiede hier von wesentlicher Bedeutung sind. Um

den Einfluß des Sympathicus am Herzen auszuschalten, haben wir Versuche an Katzen angestellt, denen beide Ganglia stellata exstirpiert waren. Als ein Beispiel führen wir die folgenden Kurven (Abb. 11 a—b) an, die in einem derartigen Versuch gewonnen wurden. Die erste Kurve (Abb. 11a) zeigt noch einmal die Wirkung einer Zusatznarkose auf die Vaguserregbarkeit durch Dämpfung des zentralen Vagustonus. Wir sehen, daß bei 4,6 bzw. 4,0 mA weder vom rechten noch linken Vagus eine Wirkung auszulösen ist. Durch 300 mg Urethan wird die Erregbarkeit derartig gesteigert, daß bei einer Reizintensität von 4,0 mA vom rechten Vagus aus eine ausgesprochene negativ-chronotrope Wirkung zustande kommt, während die

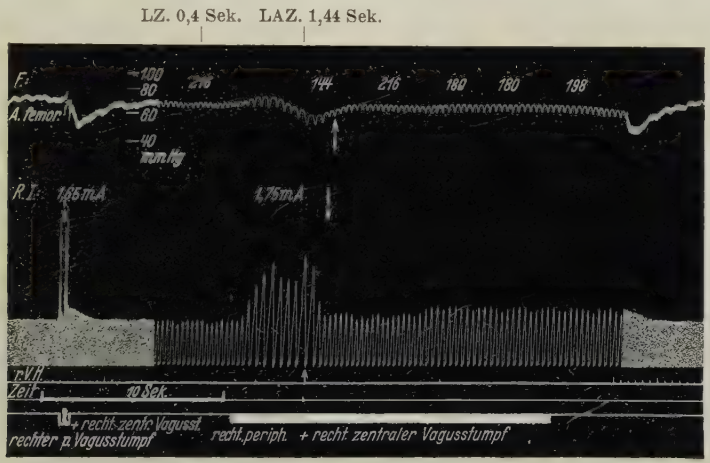


Abb. 12. Versuch 14. II. 1933. Katze 2,7 kg. 0,07 g/kg Chloralose. Einseitige Vagusdurchschneidung. Positives Auslöschphänomen durch Zusatzreizung des zentralen Vagusstumpfes. LZ. = Latenzzeit der Vaguswirkung, LAZ. = Latenzzeit des Auslöschphänomens.

Reizung des linken Vagus mit derselben Intensität ohne sichtbaren Effekt bleibt. Die nächste Kurve (Abb. 11b) zeigt bei derselben Reizintensität vom rechten Vagus aus eine noch intensivere Wirkung, die durch Zusatzreizung der linken Seite prompt ausgelöscht wird. Wir konnten auch hier wie in allen unseren derartigen Versuchen feststellen, daß die Latenzzeit der Auslöschung ausnahmslos größer ist als die Nachwirkungszeit beim Aufhören der Dauerreizung des einen Vagus.

Die oben erwähnten Beobachtungen von Dogiel und Grahe[19] am Hund, in denen der Reizerfolg vom peripheren Vagusstumpf durch die zusätzliche Reizung des zentralen gehemmt wurde, konnten wir in unseren Versuchen auch bestätigen, wie dies aus dem nebenstehenden Versuch (Abb. 12) zu ersehen ist.

Wenn man den Versuch einer Erklärung dieser Beobachtung macht, so liegt es nahe, besonders wenn man berücksichtigt, daß die unterschiedliche Erregbarkeit der beiden Vagi die Voraussetzung für ein positives

Auslöschphänomen ist, daran zu denken, daß eine gleichzeitige Reizung des antagonistisch wirksamen Sympathicus die Ursache sein könnte. Durch die Exstirpation der Ganglia stellata wird bei der Katze der Sympathicus so weitgehend ausgeschaltet, daß ein positiver Ausfall des Auslöschphänomens, wie wir ihn beobachten konnten, dafür spricht, daß die Auslöschwirkung auf jeden Fall einmal nicht hauptsächlich und wesentlich von einer gleichzeitigen Sympathicusreizung abhängt. Man könnte nun das Auslöschphänomen auch als Interferenzerscheinung auffassen. Es wäre denkbar, daß die zur Wirkung am Erfolgsorgan notwendige Acetylcholinbildung durch die gegenseitige Aufhebung bzw. Abschwächung der Reizströme mehr oder weniger vollkommen verhindert würde. Gegen diese Annahme spricht die Beobachtung, daß in allen Versuchen, bei denen die Auslöschwirkung während der Dauerreizung des einen Vagus mehrfach wiederholt wurde, die negativ chronotrope Wirkung bei Unterbrechung der auslöschenden Zusatzreizung mehr oder weniger stark zunahm. Gleich wesentlich ist nun das Verhalten der Latenzzeit, die bei wiederholtem Wegfall der die Vaguswirkung hemmenden Zusatzreizung immer kürzer wird, wie dies aus allen in dieser Richtung angestellten Versuchen hervorgeht. Als Beispiel erwähnen wir noch einmal den in Abb. 10b wiedergegebenen Versuch, wo die Latenzzeit von 2,5 Sekunden den Beginn nach der ersten Unterbrechung auf 0,5 und der zweiten auf 0,08 Sekunden zurückgeht, mit anderen Worten um 76 bzw. 96% verkürzt wird. Wir haben nun oben den Versuch gemacht, die Stärke der Reizwirkung als ein Maß der Erregbarkeit durch das Potentialgefälle des Acetylcholins vom Bildungs- zum Zerstörungsort zu erklären; ebenso wie wir bestrebt waren, die Beziehung von Reizdauer zur Latenzzeit vom gleichen Gesichtspunkt aus zu betrachten. Die eben erwähnten Erscheinungen der Wirkungsverstärkung und der Verkürzung der Latenzzeit nach Unterbrechung der Auslöschwirkung des zusätzlich gereizten Vagus sind zweifellos Zeichen gesteigerter Erregbarkeit, die wir genau wie oben unter dem Gesichtspunkt der Straubschen Theorie der Potentialwirkung betrachten möchten. In unseren oben angestellten Betrachtungen waren es vorwiegend Fragen der Acetylcholinbildung, die nach unserer Annahme zu Änderungen des Konzentrationsgefälles und damit zu Wirkungsänderungen führt.

Wenn wir nun versuchen, unter Zuhilfenahme des oben schon angewandten Kunstgriffs durch zusätzliche Acetylcholininjektion seine Bildung durch unterschwellige Vagusreize sichtbar zu machen, so gelingt es zu zeigen, daß eine doppelseitige Dauerreizung der Vagi, die — wie wir gezeigt haben — bei positivem Auslöschphänomen ohne sichtbare Wirkung bleibt, mit einer vermehrten Acetylcholinbildung verbunden ist. Der folgende Versuch (Abb. 13) zeigt das sehr deutlich. Es wird zuerst einmal die Wirkung von 1,5 γ Acetylcholin auf Puls und Blutdruck festgestellt, dann erfolgt bei 0,5 mA — einer für den linken Vagus deutlich über-

schwelligen Reizintensität — eine Dauerreizung beider Vagi über 1 Minute und 5 Sekunden, die bei positiven Auslöschphänomen ohne sichtbare Wirkung bleibt. Am Schluß der Reizung wird wiederum 1,5 γ Acetylcholin mit dem Effekt injiziert, daß eine deutliche Steigerung der Wirkung gegenüber der ersten Injektion feststellbar ist. Auch hier beobachten wir wieder, daß sich die Wirkungssteigerung im wesentlichen in der Form einer Überleitungserschwerung bemerkbar macht, wie es aus dem Vergleich von Puls- und Ordinatenzeitkurve erkennbar wird. Diese Beobachtung erlaubt auf jeden Fall den Schluß, daß es sich beim Auslöschphänomen als Ursache nicht im wesentlichen um eine Aufhebung der Acetylcholinbildung handelt.

Andererseits wäre daran zu denken, daß Beeinflussungen des Acetylcholingefälles auf dem Wege zum oder am Wirkungsort selbst die Ursache

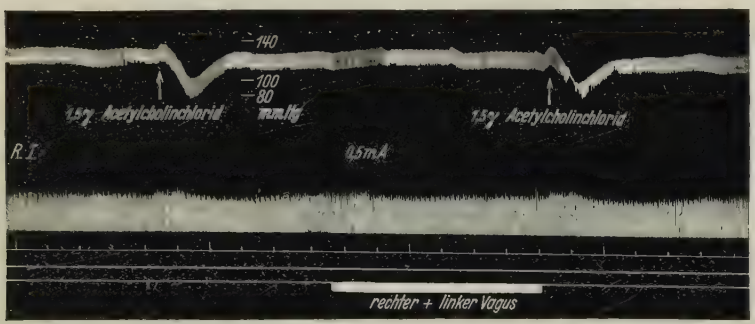


Abb. 13. Versuch 23. I. 1935. Katze 2,7 kg. 0,07 g/kg Chloralose. Verstärkung der Acetylcholinwirkung nach doppelseitiger Vagusreizung bei positivem Auslöschphänomen durch Auftreten eines partiellen Herzblocks.

für das Auslöschphänomen bzw. die mit ihm verknüpften Erregbarkeitssteigerungen sind. Es könnte eine Änderung der Zellmembranpermeabilität einer Erschwerung der Diffusion des bei der Reizung gebildeten Acetylcholins machen. Die dadurch mögliche Herabsetzung des Wirkungspotentials würde die Aufhebung bzw. Abschwächung einer Dauerreizwirkung eines Vagus durch die Zusatzreizung des anderen erklären. Fällt nun mit dem Ausfall der Zusatzreizung die angenommene Diffusionserschwerung fort, dann kommt die Wirkung erneut zum Durchbruch und sie ist deshalb gesteigert, weil die Acetylcholinbildung ja nicht unterbrochen war und somit das Konzentrationsgefälle jetzt stärker geworden ist. Ein, wenn auch nicht ganz zutreffender Vergleich wäre der Einfluß des Schließens und Öffnens eines Flußwehres auf die Strömungsgeschwindigkeit und Wassermenge des oberhalb dieses Flußwehres befindlichen Flußteiles einerseits und die damit andererseits verbundenen Änderungen der potentiellen Energie.

Dieselbe Wirkung, wie wir sie eben erörterten, würde ebenso durch eine Hemmung der Acetylcholinverseifung möglich sein. Wenn auch die

primäre Beeinflussung eines fermentativen Vorganges, wie ihn die Acetylcholinverseifung darstellt, durch Nervenreizwirkung als die weniger wahrscheinliche erscheint, so muß doch die Klärung der Frage, welche der beiden hypothetischen Möglichkeiten mehr Berechtigung hat, der weiteren experimentellen Untersuchung vorbehalten bleiben.

In unseren zahlreichen Versuchen haben wir gesehen, daß bei doppelseitiger Vagusreizung das Auslöschphänomen die Regel und eine Wirkungssteigerung eher eine Ausnahme ist. In gleicher Richtung ist wohl auch das Nachlassen der herzhemmenden Wirkung im Verlaufe einer längerdauernden einseitigen Vagusreizung aufzufassen. Sie ist von sehr viel Beobachtern beschrieben und eigentlich immer als eine Ermüdung der Hemmungsvorrichtung erklärt worden. Hough[21], der diese Erscheinung als „das Entschlüpfen des Herzens aus der Vagushemmung" bezeichnet hat, führt sie nun nicht so sehr auf eine Ermüdung zurück, sondern nimmt an, daß die längerdauernde Vagusreizung auch eine der Hemmung entgegenarbeitende Verstärkung der Herztätigkeit hervorruft.

Die einseitige Vagusreizung darf man wohl auch als eine Gleichgewichtsstörung ansehen, so daß das Entschlüpfen aus der Vagushemmung möglicherweise als Gegenregulationsvorgang gedeutet werden kann, dessen Ursachen in gleichsinnigen Vorgängen zu suchen sind, wie wir sie für das Zustandekommen des Auslöschphänomens erörtert haben. Von diesem Gesichtspunkte aus könnte man das Auslöschphänomen auch so auffassen, daß bei einer durch einseitige Vagusreizung entstandenen Gleichgewichtsstörung die zusätzliche Reizung des zweiten Vagus einen ausgleichenden Gegenregulationsvorgang auslöst.

Daraus ergibt sich die Möglichkeit, das Auslöschphänomen als den Ausdruck für das Bestehen eines physiologischen Gegenregulationsprinzips an den Herzvagi zu betrachten.

Die Voraussetzung eines Erregbarkeitsunterschiedes an beiden Nerven für das Zustandekommen der Auslöschung unterstützt diese Anschauung. Wie wir bei der Erörterung der Atropinwirkung noch sehen werden, ist die Empfindlichkeit der verschiedenen Vaguseinflüsse gegenüber der lähmenden Wirkung dieses Alkaloids verschieden, so daß man annehmen darf, daß auch die Erregbarkeit funktionell verschiedener Fasern eine ungleiche ist. So ist vielleicht der in der Mehrzahl der Fälle bestehende Erregbarkeitsunterschied zwischen den beiden Vagi, den wir oben zum Teil als durch die Versuchsbedingungen hervorgerufen ansahen, zum anderen Teil vielleicht ein physiologisch bedingter.

Überleitungsstörung.

Neben der Frequenzverlangsamung durch die Einwirkung auf die Reizbildung kann die Reizung, vorwiegend des linken Vagus, auch eine Erschwerung der Überleitung hervorrufen, die zu einer Dissoziation

[21] J. of Physiol. **18**, 161 (1890).

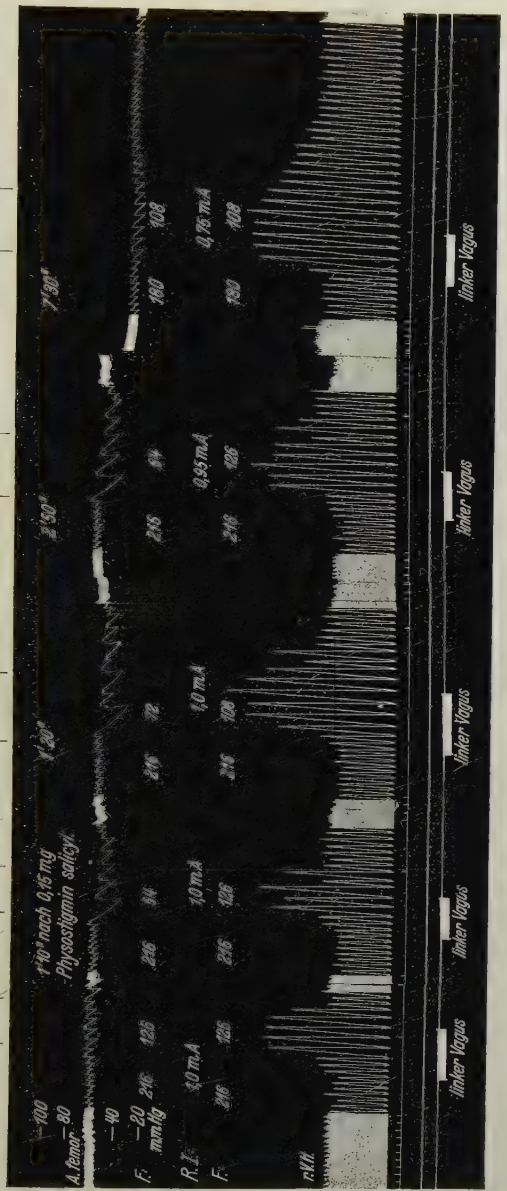


Abb. 14 a. Versuch 19. V. 1933. Kaninchen 2,65 kg. 1,0 g/kg Urethan. Auftreten von Überleitungsstörungen bei Vagusreizung unter der Wirkung kleiner Physostigmindosen. LZ. = Latenzzeit, NZ. = Nachwirkungszeit.

zwischen Vorhof und Ventrikel führt[22]. Wir haben dieses Verhalten — wie aus einzelnen Versuchen (Abb. 5, 10c) zu sehen ist — auch des öfteren beobachtet. Ganz allgemein kann man sagen, daß Überleitungsstörungen

[22] Lewis, Th: The mechanism and graphic Registration of the Heart Beat. London 1925.

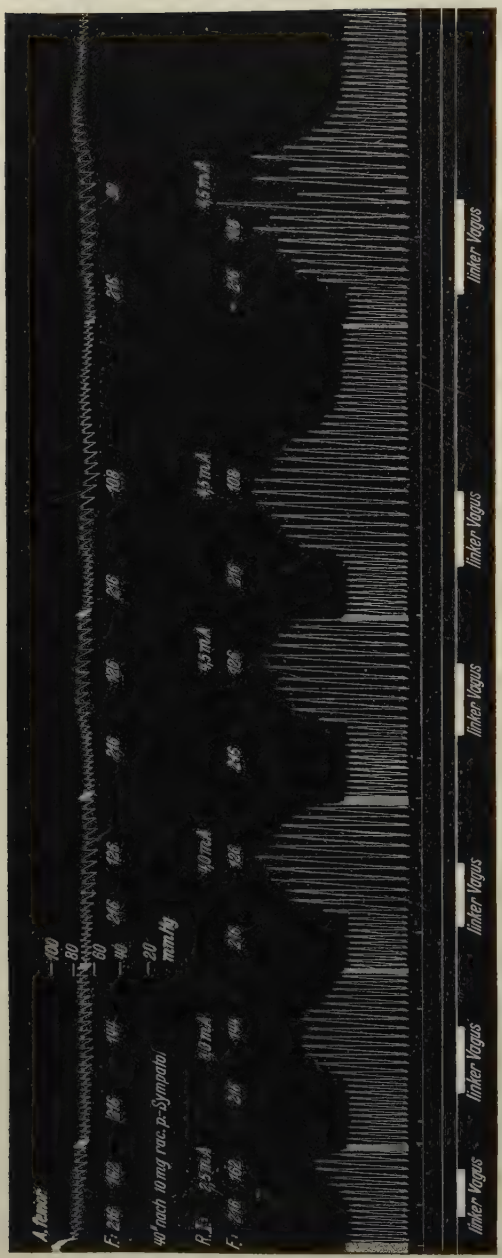


Abb. 14 b. Fortsetzung des Versuchs Abb. 14 a. Einfluß des Sympatols auf die Überleitung und Erregbarkeit.

erst bei erhöhter Vagusreizung auftreten, dies geht z. B. aus dem Versuch (Abb. 10 c) hervor, in dem durch das Auslöschphänomen eine Erregbarkeitssteigerung auch durch das Auftreten eines partiellen Blocks kenntlich wird. Die Verstärkung der Wirkung eines unterschwelligen einseitigen Vagusreizes (Abb. 8 b) oder diejenige bei doppelseitiger Vagusreizung und (Abb. 13) durch das Acetylcholin besteht sogar im wesentlichen im Auftreten einer Überleitungsstörung vom Vorhof zur Kammer. Es gelingt nun nach Sensibilisierung durch Physiostigmin — wie es der vorstehende Versuch (Abb. 14 a) zeigt — durch einen Vagusreiz, der vorher nur eine Frequenzverlangsamung ausgelöst hat, auch eine Überleitungsstörung zum Auftreten zu bringen. Wie noch weiter unten zu erörtern sein wird, wirkt das Physiostigmin dadurch, daß es die Acetylcholinwirkung steigert. Eine Betrachtung unseres Versuches zeigt, daß eine Reizung des linken Vagus durch 1,0 mA die Frequenz von 216 auf 126/Minute herabsetzt. Injiziert man nun 0,15 mg Physostigmin, so tritt schon nach 1 Minute 10 Sekunden bei einer Reizung mit derselben Inten-

sität neben einer Verlangsamung des Vorhofs von 216 auf 126 ein partieller Block auf, denn die Ventrikelfrequenz sinkt von 216 auf 54 Minute.

Der Einfluß des Physostigmins wird also erst durch die Änderung des Reizerfolges offenbar. Nach 1 Minute 20 Sekunden sehen wir nun auch eine Zunahme der Reizwirkung am Vorhof, die sich in einer Frequenzabnahme von 216 auf 108/Minute unter der Wirkung der gleichen Reizintensität ausdrückt. Der partielle Block besteht auch noch nach 2 Minuten 50 Sekunden. Wenn eine etwas längere Zeit vergangen ist, wie wir es hier nach 7 Minuten und 30 Sekunden sehen, dann besteht zwar eine Steigerung der Erregbarkeit fort, denn bei einer spontan eingetretenen Verlangsamung auf 180 macht sich bei einer Reizintensität von 0,75 mA eine die Reizdauer länger überdauernde Wirkung bemerkbar.

Wir haben nun versucht den Einfluß einer Sympathicusreizung auf den vorliegenden Zustand festzustellen. Zu diesem Zweck haben wir das Sympatol (p-Oxyphenyläthanolmethylamin), dessen Hauptwirkungen mit dem des Adrenalins zusammenfallen, benutzt, da es den Vorzug einer längeren Wirkungsdauer besitzt und außerdem durch seine geringere Wirksamkeit besser dosierbar ist. Die Fortsetzung des Physostigminversuches (Abb. 14b) zeigt nun den Sympatoleinfluß. Nach einer Zeit von 40 Sekunden nach der Injektion von 10 mg Sympatol gelingt es erst bei einer Reizintensität von 2,5 mA, eine Frequenzverlangsamung von 216 auf 126 zustande zu bringen. Versucht man nun durch Steigerung der Reizintensität auf 3,0 bis 4,0 und schließlich auf 4,5 mA auch eine Überleitungsstörung hervorzurufen, so gelingt dieses zuerst nicht, sondern es kommt lediglich zu einer Verstärkung der negativ chronotropen Wirkung. Erst etwa 3 Minuten nach der Sympatolinjektion tritt bei einer Reizintensität von 4,5 mA wieder eine Überleitungserschwerung geringen Grades ein, denn die Frequenz des Vorhofes wird von 216 auf 108 die des Ventrikels von 216 auf 90/Minute vermindert. Das Sympatol hat also in diesem Falle eine deutliche erregbarkeitsherabsetzende Wirkung für die Vagusreizung entfaltet.

In einer Reihe von Fällen, bei denen neben der Frequenzverminderung durch Vagusreizung gleichzeitig eine Überleitungsstörung auftrat, konnten wir beobachten, daß schon durch kleinere Dosen Sympatol die Überleitungsstörung beseitigt wird, ohne das es in diesen Fällen zu stärker ausgesprochenen Einwirkungen auf die Vorgänge der Reizbildung kam. Als ein Beispiel soll uns die Betrachtung des folgenden Versuchs (Abb. 15) dienen. Unter der Reizung des linken Vagus tritt eine Verlangsamung des Vorhofs von 250 auf 180 Minuten ein, während der Ventrikel von 252 auf 77 Minuten verlangsamt wird. Mit 5 mg Sympatol wird für eine Dauer von 4 Minuten, der bei Reizung auftretende Block vollkommen beseitigt, während die negativ chronotrope Wirkung kaum oder garnicht beeinflußt worden ist, wie sich dies ohne weiteres aus der Ordi-

natenzeitkurve des rechten Vorhofs ergibt. Erst nach 5 Minuten 50 Sekunden ist die Sympatolwirkung so weit abgeklungen, daß die Überleitungsstörung wieder zum Durchbruch kommt.

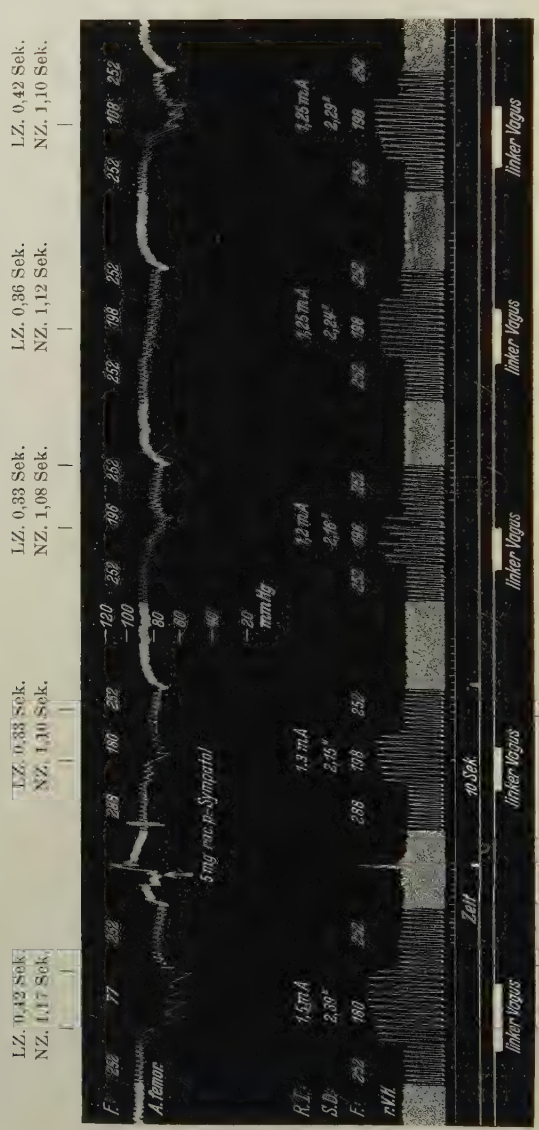


Abb. 15. Versuch 2. VI. 1933. Kaninchen 2,8 kg. 1,0 g/kg Urethan. Beseitigung einer Überleitungsstörung durch Sympatol. LZ. = Latenzzeit, NZ. = Nachwirkungszeit.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich sagen, daß der durch Vagusreizung entstehende partielle Herzblock als ein Zeichen erhöhter Erregbarkeit des Vagus angesehen werden darf, die durch eine antagonistische

Sympatolwirkung aufgehoben wird. Außerdem zeigt sich, daß auch die negativ chronotrope Vaguswirkung erst durch größere Dosen Sympatol hemmend beeinflußt wird.

Arrhythmia perpetua.

Von Rothberger und Winterberg[23] wurde beobachtet, daß durch Vagusreizung unter Umständen Vorhofsflattern bzw. -flimmern und die damit verbundene Arrhythmia perpetua hervorgerufen werden kann. Allerdings beobachtet man diese Art von Vaguswirkung nicht allzu häufig. Dagegen gelingt es ausnahmslos, ein bestehendes Vorhofflattern durch Vagusreizung zum Flimmern zu steigern. Durch Acceleranzreizung wird hingegen gerade das Gegenteil erzielt, nämlich eine Aufhebung des Vorhofflimmerns bzw. -flatterns und damit auch der durch sie bedingten Irregularität. Wenn man aber die Versuchstiere, die Autoren arbeiteten am Hund, mit Physostigmin vorbehandelte, dann gelang es viel leichter, durch Vagusreizung Vorhofsflimmern zu erzielen. Lewis[22] weist daraufhin, daß diese Vaguswirkung zu unsicher ist, um ihr eine grundlegende Bedeutung für das Zustandekommen des Vorhofflimmerns zuzuschreiben.

Wir konnten in unseren Versuchen sehen, daß Vorhofflattern bzw. -flimmern durch Vagusreizung ziemlich sicher nur bei gesteigerter Erregbarkeit ausgelöst werden kann. So tritt es am leichtesten gegen Ende langdauernder Versuche auf, ebenso wie es am ehesten durch in kurzen Abständen wiederholte und deutlich überschwellige Reize hervorgerufen werden kann. Dabei kommt es zuerst zu der üblichen Frequenzverlangsamung, die gegen Ende der Reizperiode oder auch nach Aufhören der Reizung plötzlich in Vorhofsflattern bzw. -flimmern umschlägt. Bei den mit Physostigmin vorbehandelten Tieren gelingt es außerordentlich häufig, durch entsprechende Vagusreizung eine Arrhythmia perpetua auszulösen. Wir haben diese Möglichkeit der experimentellen perpetuellen Arrhythmie dahingehend auszunutzen versucht, einige Arzneimittel auf ihre regularisierende Wirkung zu prüfen. Es lag nahe, da zuerst einmal an das Mittel zu denken, das bei der klinischen Arrhythmia perpetua als regularisierend bekannt ist, nämlich das Chinidin. Wie Santesson[24] in Untersuchungen am Froschherz feststellte, kommt den Chinaalkaloiden in kleineren Dosen eine die Pulsfrequenz herabsetzende Wirkung zu, in wenig höheren Konzentrationen wird die Leistungsfähigkeit des Herzens schon recht erheblich herabgesetzt. Der Autor stellt außerdem fest, daß beim Chinidin die frequenzverlangsamende Wirkung am ausgesprochensten war. Lewis, Drury und Iliescu[25] zeigten in Untersuchungen am Hund, daß die Chinidinwirkung in einer erheblichen

[23] Pflügers Arch. **160**, 42 (1915). — [24] Arch. f. exper. Path. **32**, 321 (1893). — [25] Brit. med. J. 1921, S. 514.

Verlängerung der refraktären Phase, die um das Doppelte zunehmen kann, und einer Verlängerung der Überleitungszeit besteht.

Wir haben nun bei der durch Vagusreizung erzeugten Arrhythmia perpetua die regularisierende Wirkung des Chinidins untersucht. Es wurden derartige Versuche sowohl am ganzen Tier (Katze) angestellt, wie auch am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat (HLP.) des Hundes. Als ein Beispiel wollen wir zuerst einen Versuch am HLP. (Abb. 16) betrachten, wo durch einen Vagusreiz ein Vorhofflattern hervorgerufen wurde. Die dadurch bedingte Irregularitas perpetua drückt sich in der

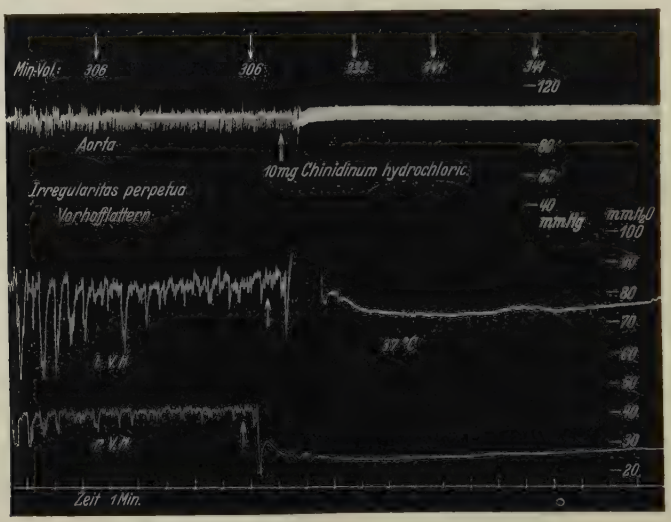


Abb. 16. Versuch 13. V. 1930, HLP.-Hund 5,6 kg. Irregularitas perpetua durch Vagusreizung und ihre Beseitigung durch Chinidin. l. V. H. = Linker Vorhof, r. V. H. = Rechter Vorhof.

Unregelmäßigkeit der Druckkurven des linken und rechten Vorhofs, wie auch an der Aortenpulskurve deutlich aus. Das Minutenvolumen, das vor der Störung 350 ccm Min. betrug, ist auf 306 ccm gesunken. Durch die Injektion von 10 mg Chinidin wird — wie dies aus der Kurve ersichtlich ist — diese Rhythmusstörung beseitigt, gleichzeitig wirkt sich das auch am Minutenvolumen aus, das von 306 auf 341 ccm/Min. ansteigt. Es ist für die Chinidinwirkung im Tierexperiment charakteristisch, daß sie ausnahmslos bei der ersten Dosis schlagartig eintritt. Die wirksamen Mengen liegen am HLP. des Hundes bei 5—10 mg Chinidin und an der Katze (2—3 kg KG.) zwischen 1—5 mg. Die Chinidinwirkung auf die experimentelle Arrhythmie ist aber nun keineswegs sicher, nur ungefähr in der Hälfte der Fälle kann durch sie eine Regularisierung erreicht werden. Beim Versagen des Chinidins bleiben auch mehrfach wiederholte Injektionen wirkungslos.

In den Fällen, wo wir durch Chinidin keine Regularisierung erreichen konnten, haben wir diese Rhythmusstörung durch das Sympatol zu beeinflussen versucht. Wie wir oben gesehen haben, kann durch das Sympatol die Wirkung von Vagusreizungen antagonistisch beeinflußt werden. Die Tatsache, daß die Acceleransreizung ein bestehendes Vorhofflimmern bzw. -flattern beseitigt werden kann, ließ daran denken, daß das Sympatol in gleicher Richtung wirksam sein könnte. Dies hat sich nun in unseren Versuchen bei der experimentellen Arrhythmia perpetua bestätigt. Be-

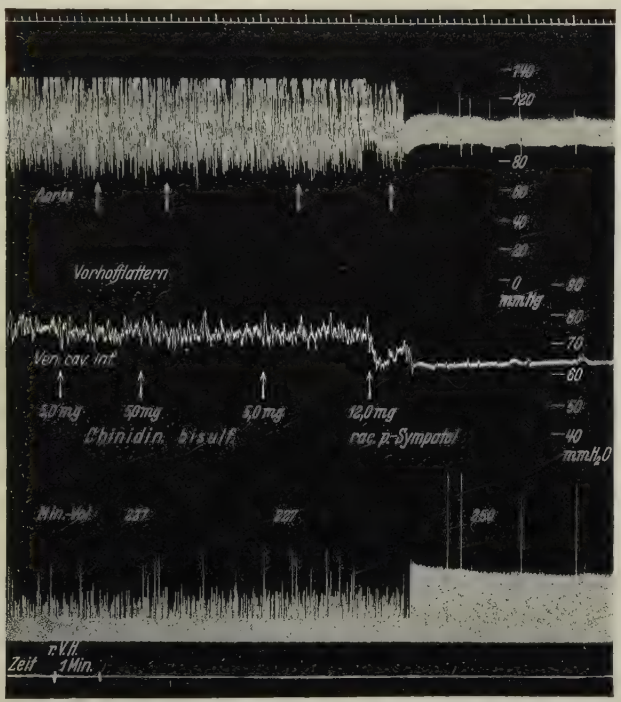


Abb. 17. Versuch 24. X. 1934. HLP.-Hund 7,5 kg. Irregularitas perpetua durch Vagusreizung. Wirkungslosigkeit des Chinidins. Beseitigung durch Sympatol.

trachten wir zuerst einmal wieder einen Versuch am HLP. des Hundes (Abb. 17), an dem auf die gleiche Art wie im vorhin besprochenen Versuch, eine Irregularitas perpetua hervorgerufen wurde. Auch hier sehen wir den Ausdruck der Rhythmusstörung an den Druckkurven der Aorta und der unteren Hohlvene; gleichzeitig wird das Vorhofflattern aus der Ordinatenzeitkurve des rechten Vorhofs deutlich. Vor dem Beginn der Arrhythmie betrug das Minutenvolumen 274 ccm/Min., es ist jetzt auf 227 ccm/Min. zurückgegangen. Auf drei hintereinander folgende Injektionen von je 5 mg Chinidin sehen wir keine Regularisierung. Wir haben dann 12 mg Sympatol mit dem Erfolg einer prompten Beseitigung

der Irregularität gegeben, die Leistungsbeeinträchtigung des Herzens durch die Arrhythmie ist gleichfalls beseitigt, wie dies aus der Steigerung des Minutenvolumens von 227 auf 250 ccm Min. bei gleichzeitiger Senkung des Hohlvenendrucks hervorgeht. Ein Versuch an der Katze (Abb. 18) zeigt auch eine durch Vagusreizung bedingte Irregularitas perpetua, wie dies aus den Druckkurven der A. carotis und der oberen Hohlvene abgelesen werden kann. Außerdem deutet die Höhe des Hohlvenendrucks von 40 mm Wasser auf eine Herabsetzung der Herzleistung hin. Durch die intravenöse Injektion von 4 mg Chinidin erfolgt nun keine Regularisierung, wohl aber eine weitere, wenn auch geringgradige Steigerung

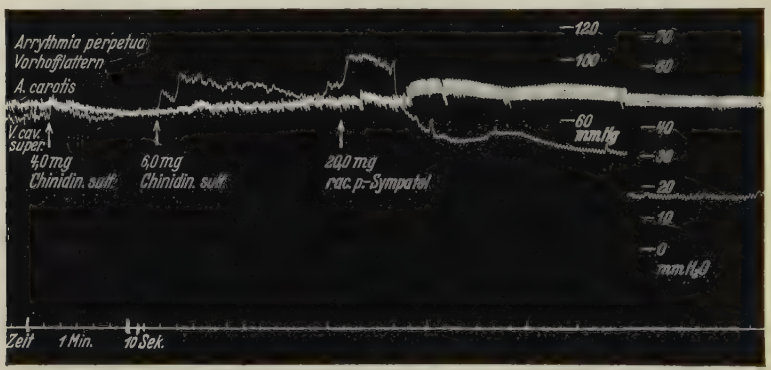


Abb. 18. Versuch 16. XI. 1932. Katze 3,35 kg. 0,1 g/kg Chloralose. Irregularitas perpetua. Schädigender Einfluß durch Chinidin. Beseitigung durch Sympatol.

der relativen Herzinsiffuzienz, wie dies aus dem Anstieg des Hohlvenendruckes ersichtlich ist. Eine Wiederholung der Chinidingabe in der Menge von 6 mg hat lediglich einen weiteren Venendruckanstieg auf 55 mm H_2O zur Folge. Wenn nun 20 mg Sympatol gegeben werden, tritt nach 40 Sekunden plötzlich eine Regularisierung ein, wie dies aus dem Verhalten der Druckkurven erkannt werden kann. Gleichzeitig weist das Sinken des Hohlvenendrucks auf die Verbesserung der Herzleistung hin. Bereits nach 5 Minuten ist der Hohlvenendruck um 42 mm auf den Wert von 18 mm H_2O gesunken, d. h. also die Herzleistung ist durchaus wieder normal. Wir sehen an diesem Versuch, daß das Chinidin, wie dies von vielen Untersuchern beobachtet worden ist, unter Umständen die Herzleistung im schädigenden Sinne beeinflussen kann, wenn man versucht, durch wiederholte Zufuhr eine Wirkung zu erzwingen. Dahingegen ist die regularisierende Wirkung des Sympatols außerordentlich sicher, denn wir haben bisher noch keine Versager beobachtet.

Schon Trendelenburg[26] hat bei der Analyse der Kreislaufwirkung des Sympatols die Beobachtung gemacht, daß das Sympatol im Gegensatz

[26] Dtsch. med. Wschr. **1930**. Nr. 47.

zum Adrenalin keine Irregulatitäten hervorruft, sondern im Gegenteil sogar bereits vorhandene beseitigt. Wir möchten hier nicht in einer Erörterung des Wirkungsunterschiedes, der in dieser Beziehung zwischen Sympatol und Adrenalin besteht, eintreten, da er an anderer Stelle und in anderem Zusammenhang ausführlich behandelt werden soll. Auf Grund der gleichsinnigen Wirkung der Acceleransreizung und der Sympatolwirkung bei der durch Vagusreizung entstandenen Arrhythmia perpetua darf man wohl annehmen, daß hier die antagonistische Sympaticusreizung das wirksame Moment ist.

Worauf das Zustandekommen des Vorhofflatterns durch Vagusreizung beruht, ist nicht ohne weiteres zu sagen. Ohne hier auf die Theorien des Zustandekommens des Vorhofflatterns bzw. -flimmerns näher einzugehen, möchten wir auf eine indirekte Möglichkeit als Ursache hinweisen. Durch die Untersuchung von Anrep[27] und Rein[28] wissen wir, daß der Vagus der vasokonstriktorische Nerv der Coronargefäße ist, dessen Reizung also eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Coronardurchblutung zur Folge hat. Es könnte immerhin möglich sein, daß eine durch Vagusreizung verursachte, wenn auch vorübergehende, Coronarkonstriktion einen Sauerstoffmangel bedingt, der seinerseits die Ursache für die Entstehung des Vorhofflatterns bzw. -flimmerns sein könnte. Auf die gleiche Weise wäre der antagonistische Einfluß einer Sympaticusreizung bzw. einer Sympatolwirkung durch eine entsprechende Coronarerweiterung verständlich. Zur Sicherstellung dieser Vermutung bedarf es aber weiterer Untersuchungen.

Physostigminwirkung.

Von ganz besonderem Interesse sind nun die Veränderungen der Vagusreizwirkungen durch das Physostigmin. Wie Loewi und Navratil[17] nachgewiesen haben, ist die Intentität von Vagusstoff und Acetylcholin auch dadurch sehr wahrscheinlich, daß sie beide durch eine im lebenden Gewebe vorhandene Esterase verseifbar sind. Gleichzeitig konnten die Autoren zeigen, daß diese Verseifung sowohl vitro als auch in vivo durch das Physostigmin gehemmt wird.

Wir haben uns mit der Wirkung kleinerer Physostigmindosen beschäftigt, d. h. solcher, die von sich aus keine Zeichen einer Parasympathicusreizung am Herzen machen; die von uns angewandten Mengen liegen zwischen 0,04—0,25 mg Physostigmin pro kg Tier. Betrachten wir nun noch einmal einen bereits oben (Abb. 14a) in anderem Zusammenhang besprochenen Physostigminversuch, so können wir aus ihm noch eine Reihe recht interessanter Tatsachen ableiten. Wir haben darauf hingewiesen, daß ganz kurz (1 Minute 10 Sekunden) nach einer intravenösen Injektion von 0,15 mg Physostigmin als erste Änderung im Reizerfolg bei gleich-

[27] Heart **13**, 239 (1926). — [28] Z. Biol. **92**, 101 (1932).

bleibender Reizintensität das Auftreten einer Überleitungsstörung ist. Viel wesentlicher erscheinen uns nun aber die Änderungen der Latenzzeit und außerdem der Nachwirkungszeit (NZ.), worunter wir die Zeit der den Reiz überdauernden Wirkung verstehen, wie sie sich aus den in der Tabelle 2

Tabelle 2. Versuch 19. V. 1933 Kaninchen 2,65 kg (Abb. 14a).

Zeit in Min.	Zeit in Sek.	Reizintensität in mA	Frequenzdifferenz	Latenzzeit in Sek.	NZ. in Sek.	Bemerkungen
		1,0	216—126	0,60	0,75	
			0,15 mg Physostigm. salicylic.			
1	10	1,0	216—126	0,60	1,74	Part. Block
1	20	1,0	216—108	0,92	3,18	„ „
2	50	0,95	216—126	1,24	3,30	„ „
7	30	0,75	180—108	1,09	6,00	

zusammengefaßten Zahlen ergeben. Interessant ist nun erst einmal die Tatsache einer Zunahme der Latenzzeit, die im Maximum das 2,1-fache des Ausgangswertes vor Physostigmin beträgt. Viel ausgesprochener ist nun aber die Verlängerung der Nachwirkungszeit, die das hervorstechendste Charakteristikum für die Physostigminwirkung ist. Sie übersteigt in unserem Falle den Ausgangswert um das 7,2fache. Die Erregbarkeit hingegen, als deren Maß wir die Intensität der negativ chronotropen Wirkung betrachten, wird durch das Physostigmin viel weniger gesteigert, denn die Reizschwelle, gemessen an der Reizintensität, ändert sich im Höchstwert um ein Viertel des Ausgangswertes. Diese Feststellung der Wirkung der kleineren Physostigmindosen (0,04 mg/kg) konnte durchgehend bestätigt werden. Wie der folgende Versuch (Abb. 19a und 19b) zeigt, bewirkt eine größere Physostigminmenge (0,24 mg/kg) eine Steigerung der bisher beschriebenen Wirkung. Im Vorversuch (Abb. 19a) liegt die Reizschwelle für den linken Vagus bei 1,35 mA, während der rechte bei dieser Reizintensität keinen sichtbaren Reizerfolg zeigt. Nach einer Zeit von 2 Minuten 40 Sekunden nach der intravenösen Physostigmininjektion ergibt sich bei 1,05 mA vom linken Vagus aus eine sehr deutliche Verstärkung der Wirkung, wie dies aus der Puls- und Ordinatenzeitkurve hervorgeht. Überaus eindrucksvoll ist hier aber die starke Verlängerung der Nachwirkungszeit, die den Ausgangswert von 0,95 Sekunden um das 32,6fache übersteigt, denn sie beträgt 31 Sekunden. 7 Minuten 10 Sekunden nach der Physostigmingabe (Abb. 19b) beträgt die Nachwirkungszeit einer Reizintensität von 0,9 mA 49 Sekunden. Das entspricht einer Steigerung um das 51,5fache. Selbst bei dieser doch viel höheren Physostigmindosis ist die Erregbarkeitssteigerung vergleichsweise viel geringer.

Wir haben in Normalversuchen zeigen können, daß es möglich ist, einen von einem Vagus aus unterschwelligen Reiz dadurch wirksam zu

machen, daß man kurz nach einer erfolgreichen Reizung des anderen Vagus nunmehr den unterschwelligen reizt. Als ein Beispiel führen wir das gleiche Verhalten unter der vergrößernden Wirkung des Physostig-

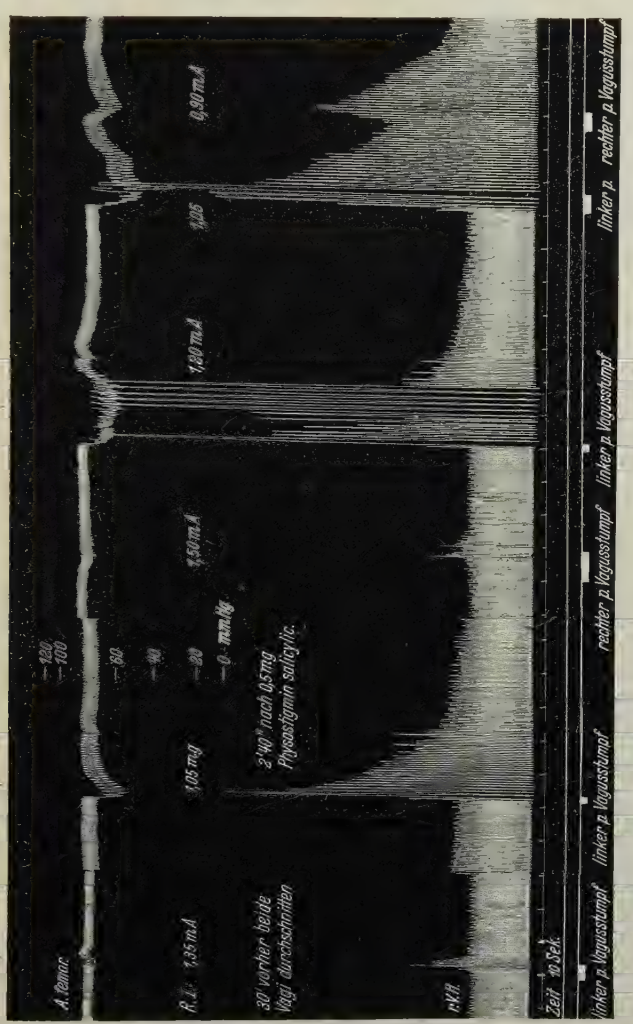


Abb. 19a. Versuch 19. VII. 1933. Kaninchen 2,1 kg. 1,0 g/kg Urethan. Physostigmineinfluß auf die Vagus-erregbarkeit. NZ. = Nachwirkungszeit.

mins an. Wie wir bereits erwähnten, war im vorliegenden Versuch der linke Vagus stärker erregbar als der rechte. Selbst nach der Physostigmininjektion gelingt es erst bei einer Reizintensität von 1,5 mA eine geringe Wirkung vom rechten Vagus aus zu erzielen (Abb. 19a). Reizt man nun aber den rechten Vagus während der Nachwirkungszeit, die auf eine erfolgreiche Reizung des linken folgt, dann bekommt man mit 0,9 mA eine

deutliche Steigerung der überdauernden negativ chronotropen Wirkung. In der Fortsetzung des Versuchs (Abb. 19b) haben wir das

Abb. 19b. Fortsetzung des Versuchs Abb. 19a. Physostigminwirkung und Vaguserregbarkeit. NZ. = Nachwirkungszeit.

gleiche nochmals wiederholt. Interessant ist, daß bei einer Reizintensität von 0,9 mA während der Nachwirkungszeit eine deutliche Superpositionswirkung auslösbar ist, während nach deren Abklingen eine Reizung des rechten Vagus bei 1,0 mA wirkungslos bleibt. Erst eine

Steigerung der Reizintensität auf 1,15 mA führt zu einer deutlichen Vaguswirkung. Verweilen wir noch kurz beim zeitlichen Ablauf der Physostigminwirkung, so sehen wir, daß zu ihrer vollen Entwicklung eine gewisse Zeit vergeht, die im Durchschnitt 5–7 Minuten beträgt. Aus dem eben besprochenen Versuch ergibt sich nach etwa 11 Minuten schon ein, wenn auch geringes Nachlassen der Physostigminwirkung. Aber noch nach 2 Stunden kann man bei größeren Physostigmindosen feststellen, daß die Physostigminwirkung noch vorhanden ist.

Wie lassen sich nun die Beobachtungen der Physostigminwirkung im Rahmen unserer bisherigen Betrachtungen erklären? Die Einwirkung des Physostigmins auf die Esterase im Sinne einer Hemmung der Verseifungsgeschwindigkeit des Vagusstoffes bzw. des Acetylcholins dürfen wir als sichergestellt annehmen und sie deshalb auch unseren Betrachtungen zugrunde legen. Zuvor jedoch wollen wir eine schon oben gemachte Feststellung wiederholen, daß das Physostigmin zu der Gruppe pharmakologisch wirksamer Stoffe gehört, die nach Straub[15] eine Zustandsänderung am Erfolgsorgan hervorrufen, welche in einer durch einen Reiz, natürlich auch den physiologischen, hervorgerufenen Funktionsänderung ihren Ausdruck findet.

Die Änderung des Reizerfolges durch das Physostigmin trägt nun ihre besondere Charakteristica und unterscheidet sich wesentlich von den Erregbarkeitssteigerungen, wie wir sie nach Vagusdurchschneidung oder durch die Lähmung des Vaguszentrums beobachtet haben. Dies zeigt sich am deutlichsten bei den kleinen Physostigmindosen, wo die Erregbarkeitssteigerung nur mäßig zunimmt; denn die Erniedrigung der Reizintensität zur Erzielung der gleichen negativ chronotropen Wirkung beträgt nur ein Viertel der normalen, während bei den durch die Narkoselähmung des Vaguszentrums bedingten Erregbarkeitssteigerungen Herabsetzung der Reizintensität um das Zweifache beobachtet werden konnten. Erregbarkeitssteigerungen um das 25fache als Folge doppelseitiger Vagusdurchschneidung sind keine Seltenheiten. Die Wirkungssteigerung unter Physostigmin bezieht sich also weniger auf die frequenzhemmende Vaguswirkung, wie auf eine Verlängerung der Wirkungsdauer eines kurzen Vagusreizes.

Wenn wir den Versuch machen, unsere Beobachtungen auch in diesem Falle auf die Straubsche Potentialwirkungstheorie zurückzuführen, so sehen wir in der Hemmung der Zerstörung des Vagusstoffes bzw. Acetylcholins den Ausgangspunkt für unsere Überlegungen. Wir hatten bei der Auslöschwirkung eine Potentialgefällestauung als eine der möglichen Ursachen erörtert; dabei hatten wir unter anderem gesehen, daß die Latenzzeit des Auslöschphänomens länger ist als die Nachwirkungszeit nach Aufhören der Reizung. Die letztere ist zweifellos durch das Aufhören

der Vagusstoffbildung infolge des Reizwegfalles bedingt, während wir für das Auslöschphänomen keine Bildungshemmung für das Acetylcholin nachweisen konnten. Die Verseifungshemmung des Vagusstoffes bzw. Acetylcholins durch Physostigmin muß zweifellos zu einer Gefällestauung führen. Die erste Auswirkung dieser Gefällestauung sehen wir in einer Verlängerung der Latenzzeit durch kleinste Physostigmindosen, denn je höher das Ausgangsniveau des Vagusstoffs bzw. Acetylcholins, um so höher muß auch die zur Wirkung notwendige Gefällesteigerung sein, d. h. mit anderen Worten, daß bei gleichbleibender Acetylcholinbildung die Konzentrationszeitkurve, die ja ein anderer Ausdruck für die Latenzzeit ist, langsamer ansteigt. Bei dieser Überlegung denkt man unwillkürlich an einen Vergleich mit der relativ langen Latenzzeit der Auslöschwirkung, die wir ja auch als eine Gefällestauung, wenn auch auf anderer Grundlage, zu erklären versuchten.

Die enorme Verlängerung der Nachwirkungszeit durch das Physostigmin wird wohl am leichtesten dadurch verständlich, daß der Ausgleich eines entstandenen Konzentrationsgefälles durch die Hemmung der Verseifungsgeschwindigkeit bei Gleichbleiben der gebildeten Vagusstoffmengen verlangsamt wird und damit die Wirkungsdauer zunimmt. Die Steigerung der Wirkungsintensität im negativ chronotropen Sinne würde sich durch die Möglichkeit der Erhöhung des Potentialgefälles infolge der Verlangsamung der Zerstörung und bei Gleichbleiben der Bildung des Vagusstoffs erklären lassen, denn die Konzentration am Bildungsort muß durch die Verseifungshemmung eine Erhöhung erfahren. Aber gerade durch den die Konzentrationssteigerung bedingenden Vorgang wird gleichzeitig das Konzentrationsgefälle entsprechend herabgesetzt, woraus sich erklären ließe, daß die Erregbarkeitssteigerung unter der Physostigminwirkung nicht den gleichen Grad erreicht wie die Verlängerung der Nachwirkungszeit. Die Superpositionswirkung darf als Ausdruck einer Steigerung eines bestehenden Konzentrationsgefälles betrachtet werden, denn die Wirkung einer sonst unterschwelligen Reizintensität während der Nachwirkungszeit kann nur in einer vermehrten Acetylcholinbildung bestehen.

Die Physostigminwirkung zeigt uns mit aller Deutlichkeit, daß die Latenzzeit sowohl wie die Nachwirkungszeit durch eine Konzentrationszeitbeziehung bestimmt sind. Bei gleichbleibender Vagusstoffbildung sind sie im wesentlichen durch die Schnelligkeit der Vagusstoffverseifung bestimmt. Die Erregbarkeit hingegen und als ihr Ausdruck die Intensität der negativ chronotropen Wirkung ist vielmehr von der Höhe des Konzentrationsgefälles abhängig, die — wie wir aus den Erregbarkeitszunahmen bei der doppelseitigen Vagusdurchschneidung, bei der Vaguszentrumslähmung und bei der Physostigminwirkung entnehmen können — auf verschiedene Weise zustandekommen kann.

In diesem Zusammenhange ist noch eine von Rothberger und Winterberg[29] gemachte Beobachtung von Interesse, nämlich, daß größere Physostigminmengen beim Warmblüter keine Erregbarkeitssteigerung des Vagus, sondern sogar eine Hemmung machen. Diese Tatsache würde eine vollständige Aufhebung der Esterasewirkung durch größere Physostigmindosen (2—5 mg kg) verständlich machen, denn dadurch würde die für das Zustandekommen des Konzentrationsgefälles notwendige Vagusstoffzerstörung ausfallen.

Die Strophantinwirkung.

Die als Anfangswirkung der Digitalisglykoside auftretende Bradycardie wird durch Atropin aufgehoben und damit ist ihre Beziehung zur Vagusinnervation gegeben. Diese Frequenzverlangsamung zu Beginn der Digitaliswirkung wird von vielen Autoren, so z. B. von Cushny[30] als über das Vaguszentrum zustande gekommen angesprochen, da sie unter anderem nach Vagotomie wegfällt. Man nimmt an, daß bei ihrem Zustandekommen ein durch Blutdrucksteigerung bedingter Depressorreflex die auslösende Ursache sei. Schon Böhm[31] stellte in Versuchen am Frosch unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden eine Erregbarkeitssteigerung unter Vagusreizung fest. „Der Vagusstillstand, der sonst kaum länger als 5 Sekunden dauert, erstreckt sich am Digitalisherzen über Zeiträume von 30—120 Sekunden.“ Ein gleiches Verhalten konnte der Autor am Warmblüter beobachten. Straub[32] zeigte am Beispiel der Antiarinwirkung eine kontinuierliche Abnahme der Erregbarkeit der Herzmuskelelemente, die in der Verlängerung der refraktären Phase ihren Ausgang findet. Gleichzeitig kommt es auch zu einer Verlängerung der Überleitungszeit. Bei diesen Versuchen beobachtete der Autor außerdem, „daß in den ersten Vergiftungsstadien, solange die Pulsationen isorhythmisch dem Reiz folgen, dieser beträchtlich abgeschwächt werden kann, ohne deshalb unwirksam zu werden.“ Dies deutet gleichfalls auf eine Erregbarkeitssteigerung im Beginn der Vergiftung hin. Nach Beobachtungen von Lotha[33], die den Einfluß einer Digitalisvergiftung auf die Vaguserregbarkeit zum Gegenstand hatten, ist die erste Veränderung eine zunehmende Verlängerung der Latenzzeit, der dann eine Herabsetzung und endlich die vollständige Lähmung der Vaguserregbarkeit folgt. Die Lähmung der Vaguserregbarkeit durch größere Digitalisdosen am Warmblüter wurde auch von Rothberger und Winterberg[29] als sicher eintretende Wirkung festgestellt.

Wir haben nun in einer Reihe von Versuchen die Wirkung kleinerer Strophantindosen, die bei 0,01—0,02 mg kg lagen, auf die Vaguserregbar-

[29] Pflügers Arch. **132**, 233 (1910). — [30] J. of Pharm. u. exper. Therap. **26**, 1 (1925). — [31] Pflügers Arch. **5**, 253 (1872). — [32] Arch. f. exper. Path. **45**, 346 (1901). — [33] Ebenda **58**, 350 (1908).

keit geprüft. Denn nur von ihnen konnte man die schon früher beobachteten Erregbarkeitssteigerungen erwarten. Als typisches Beispiel des Strophantineinflusses mag der folgende Versuch (Abb. 20) angeführt werden. Im Laufe des Vorversuchs war in diesem Falle der rechte Vagus durchschnitten worden. Die Reizung des linken Vagus hat bei einer Intensität von 1,25 mA eine deutliche Frequenzverlangsamung zur Folge, die nach einer Latenzzeit von 0,66 Sekunden eintritt, während die Nachwirkungszeit eine Dauer von 0,92 Sekunden hat. Vom rechten peripheren Vagusstumpf aus läßt

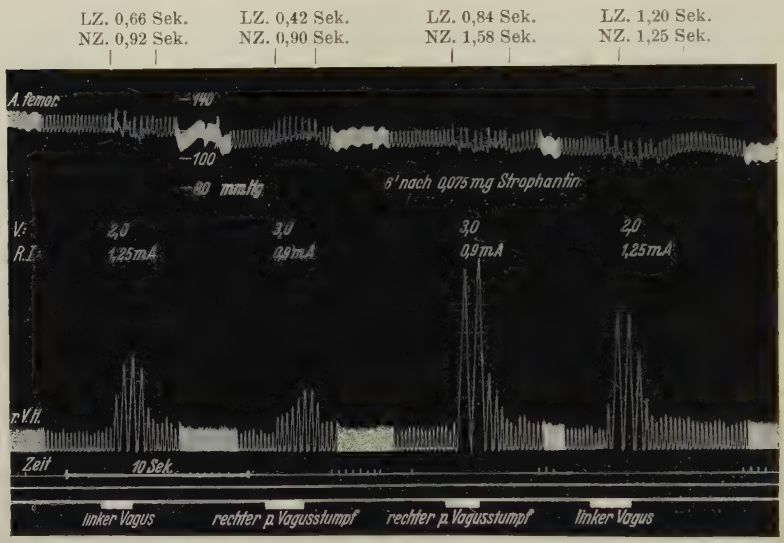


Abb. 20. Versuch 12. XI. 1934. Katze 3,6 kg. 0,09 g/kg Chloralose. Strophantinwirkung auf die Vaguserregbarkeit. LZ. = Latenzzeit, NZ. = Nachwirkungszeit.

sich bei 0,9 mA eine etwas geringere Wirkung auslösen, wie man aus der Ordinatenzeitkurve ersehen kann, dabei beträgt die Latenzzeit hier nur 0,42 Sekunden und die Nachwirkungszeit 0,90 Sekunden. Es werden nun insgesamt 0,075 mg (0,02 mg/kg) Strophanthin intravenös injiziert und nach 6 Minuten die Vagi in umgekehrter Reihenfolge gereizt. Wenn wir nun den Reizerfolg mit 0,9 mA vom rechten Vagusstumpf aus betrachten, so sehen wir aus der Ordinatenzeitkurve eine recht deutliche Steigerung der negativ chronotropen Wirkung, die von einer Verlängerung der Latenzzeit um das Doppelte begleitet ist, während die Nachwirkungszeit ein Zuwachs um das 1,8fache aufweist. Die Reizung des linken Vagus mit 1,25 mA zeigt neben einer intensiveren Frequenzherabsetzung ebenfalls eine Verlängerung der Latenzzeit um das 1,8fache bei einer Vergrößerung der Nachwirkungszeit um das 1,4fache. Wie wir sehen, wirkt sich die Erregbarkeitssteigerung durch das Strophantin vom peripheren Stumpf der durchschnittenen Seite stärker aus als vom undurchschnittenen Vagus.

Dies dürfte seine Erklärung im erregbarkeitssteigernden Einfluß der Durchschneidung haben, den wir oben schon erörterten.

Als sicher darf festgestellt werden, daß sich unter der Wirkung kleinerer Strophantindosen eine Erregbarkeitssteigerung entwickelt, die von einer Verlängerung der Latenz- und Nachwirkungszeit begleitet ist. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Untersucher dürfte anzunehmen sein, daß die Erregbarkeitssteigerung durch Strophantin bzw. Digitalisglykoside peripherer Natur ist. Es liegt natürlich nahe, sie gleichfalls in Zusammenhang mit dem Übertragungsmechanismus der Vagusreizung zu betrachten. Die Verlängerung der Latenzzeit und gleichfalls der Nachwirkungszeit bei gleichzeitiger Erregbarkeitssteigerung, wie sie sich neben der Verstärkung der Frequenzverlangsamung durch Reize gleicher Intensität unter der Strophantinwirkung entwickelt, erinnert an das gleiche Verhalten, wie wir es bereits bei der Wirkung kleiner Physostigmindosen erörterten. Ebenso wie wir hier nochmals die von anderen Untersuchern festgestellte Tatsache erwähnen möchten, daß größere Digitalisdosen eine Lähmung der Vaguserregbarkeit hervorrufen, eine Wirkung, die auch von größeren Physostigminmengen berichtet wird. Wenn auch diese Betrachtungen in die gleiche Richtung zu weisen scheinen, so kann eine weitere Klärung dieser Zusammenhänge nur durch neue vergleichende Untersuchungen gewonnen werden.

Atropinwirkung.

Die vollständige Lähmung der Vaguserregbarkeit durch Atropin ist eine von allen Untersuchern gemachte Feststellung. Nur G. Danielopolu[34] berichtet über eine erregende Wirkung kleiner Gaben von 0,1 —0,5 mg auf die parasympathischen Apparate.

Wir haben nun in unseren Versuchen wiederum zuerst mit kleinsten Dosen operiert. Dabei zeigte sich, daß bei der Katze Dosen von 1—10 γ eine Erregbarkeitssteigerung der Vagi hervorrufen. Aber auch am Kaninchen beobachtet man die gleiche Wirkung, nur sind dazu schon höhere Dosen von 30—60 γ erforderlich. Als ein Beispiel möchten wir den folgenden Versuch (Abb. 21) anführen. Wir sehen bei einer Reizung des rechten Vagus mit 1,10 mA den Reizerfolg in einer Frequenzverlangsamung von 252 auf 180 pro Minute; er tritt nach einer Latenzzeit von 0,66 Sekunden ein und die Wirkung überdauert den Reiz um 0,90 Sekunden. Durch die Reizung des linken Vagus durch 0,85 mA bekommen wir dieselbe Frequenzverminderung am Vorhof, während die Ventrikelfrequenz von 252 auf 108 heruntergeht. Wir haben also neben der negativ chronotropen Wirkung hier noch eine geringgradige Überleitungsstörung. Der

[34] Zitiert nach Meyer-Gottlieb: Die exper. Pharmakol. 8. Auflage 1933, S. 466.

Wirkungseintritt erfolgt nach einer Latenzzeit von 0.58 Sekunden und die Nachwirkungszeit beträgt 0.92 Sekunden. Nachdem 3 Sekunden vorher 3 γ Atropin gegeben worden sind, zeigt eine Wiederholung der Reizung mit denselben Intensitäten eine einwandfreie Steigerung der Wirkung, wie schon ein Blick auf die Ordinatenzeitkurve lehrt. Dabei ist bei der Reizung vom linken Vagus her die Frequenzherabsetzung um 28% und vom rechten Vagus her um 12% gestiegen. Außerdem beobachten wir eine deutliche Verkürzung der Latenzzeit, wobei sie für den linken Vagus von 0.58 auf 0,33 Sekunden und für den rechten von 0,66 auf 0.34 Sekunden herabgeht. Die Nachwirkungszeiten sind, wie die Zahlen der Kurve zeigen, eher etwas kürzer geworden. Außerdem möchten wir noch darauf hinweisen, daß die durch die Reizung des linken Vagus bedingte Überleitungsstörung schon durch diese kleine Atropinmenge aufgehoben ist. Diese Erregbarkeitssteigerung mit einer deutlichen Herabsetzung der Latenzzeit bei gleichzeitig verkürzter Nachwirkungszeit ist charakteristisch für die Wirkung der kleinsten Atropindosen. Atropinmengen zwischen 10 und 30 γ bleiben ohne Einfluß auf die Erregbarkeit, solche über 30 γ setzen sie herab und Mengen über 100 γ/kg machen bereits eine vollständige Lähmung.

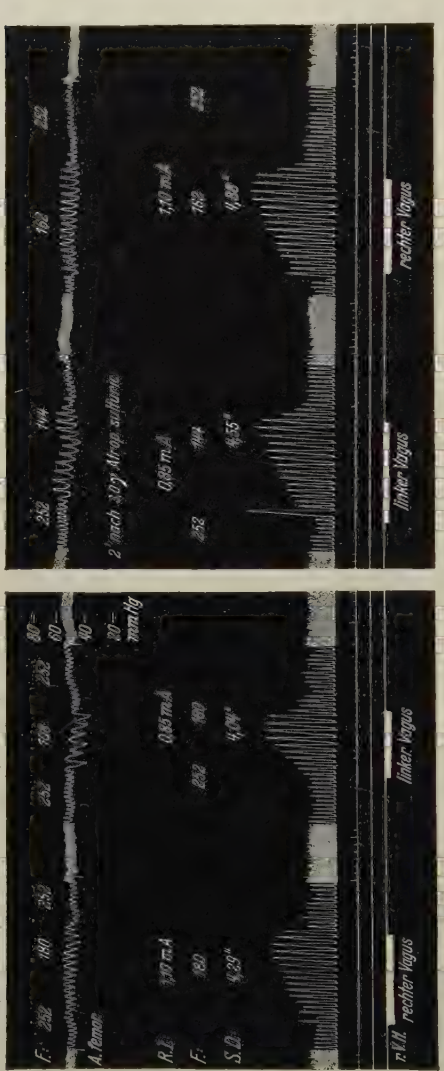


Abb. 21. Versuch 13. III. 1933. Katze 2,7 kg. 0,07 g/kg Chloralose. Wirkung kleinster Atropindosen auf die Vaguserregbarkeit. SD. = Ordinatensumme in Sekunden während der Reizdauer, LZ. = Latenzzeit, NZ. = Nachwirkungszeit.

Der Wirkungsmechanismus der hemmenden Atropindosen ist von Straub in seiner grundlegenden Arbeit[15] am Antagonismus-Muscarin-

Atropin festgestellt worden. Auf Grund seiner Beobachtungen kommt der Autor zum Schluß: „Der Antagonismus des Atropins gegen die Muscarinwirkung besteht in der vom Atropin bewirkten Verlangsamung in der Aufnahme des Muscarins durch den Herzmuskel." Wie läßt sich nun die Erregungssteigerung durch kleinste Atropindosen erklären? Wir haben bisher alle Vaguseinflüsse unter dem Gesichtspunkte der Potentialwirkungen betrachtet. Es müßte demnach durch kleinste Atropindosen auf irgendeine Art eine Steigerung des Konzentrationsgefälles zustandekommen. Nach Straubs Untersuchungen ist die hemmende Wirkung des Atropins durch eine Blockierung der Einwanderung der vagotropen Substanzen in die Zellen bedingt, d. h. also eine Verhinderung der Ausbildung des zur Wirkung notwendigen Konzentrationsgefälles. Wie wir an vielen Beispielen gesehen haben, ist die Erregbarkeitssteigerung am zwanglosesten durch eine Steigerung des Konzentrationsgefälles erklärbar. Es ist immerhin denkbar, daß die kleinsten Atropindosen im Gegensatz zu den größeren die Membranpermeabilität steigern. Dadurch würde die Erregbarkeitssteigerung verständlich, denn nun könnte sich eine Steigerung des Konzentrationsgefälles dadurch ausbilden, daß der Eintritt des gebildeten Vagusstoffs in die Zelle erleichtert wäre. Ein Einfluß dieser kleinen Atropinmengen auf die Vagusstoffbildung im Sinne einer Steigerung ist bisher noch nicht erwiesen. Die Tatsache, daß bei der Erregbarkeitssteigerung die Nachwirkungszeit im Gegensatz zu allen unseren Beobachtungen nicht nur nicht verlängert, sondern in den meisten Fällen sogar etwas verkürzt ist, spricht auch nicht gerade im Sinne einer Bildungsvermehrung des Vagusstoffs, sondern eher für eine schnellere Zerstörung, als deren Ursache man eine Erhöhung der Zellwanddurchlässigkeit immerhin als Möglichkeit ansprechen darf. Auch diese Überlegung soll lediglich dazu dienen, der Klärung des Wirkungsmechanismus durch weitere Versuche die Wege zu ebnen.

Zusammenfassung.

1. Am Vagus wird eine Reizfrequenz von 25—50 Hertz als die optimale gefunden.

2. Die Abhängigkeit der Vaguserregbarkeit vom Vaguszentrum wird durch die Lähmung des Vaguszentrums durch Zusatznarkotica festgestellt.

3. Die Erregbarkeitssteigerung der Vagusstümpfe nach der Vagusdurchschneidung wird gleichfalls auf den Ausfall des Vaguszentrums zurückgeführt.

4. Es wird die Beziehung der Reizdauer und Latenzzeit zur Vagusstoffbildung untersucht.

5. Es wird die Aufhebung einer positiven Dauerreizwirkung von einem Vagus aus durch die zusätzliche Reizung des anderen beobachtet und als Auslöschphänomen bezeichnet.

6. Unter Vagusreizung aufgetretenen Überleitungsstörungen werden durch Sympatol aufgehoben.

7. Durch Vagusreizung hervorgerufenes Vorhofflattern bzw. -flimmern wird nur in der Hälfte der Beobachtungen durch Chinidin beseitigt, dagegen gelingt es, eine solche Arrhythmia perpetua immer durch Sympatol aufzuheben.

8. Die Erregbarkeitssteigerung durch Physostigmin ist dadurch gekennzeichnet, daß die Latenzzeit verlängert, die Erregbarkeit gesteigert und die Nachwirkungszeit enorm vergrößert wird.

9. Durch kleine Strophanthinmengen wird eine Vaguserregbarkeitssteigerung von ähnlichem Charakter wie die bei kleinen Physostigmindosen beobachtete hervorgerufen.

10. Durch kleinste Atropindosen gelingt es gleichfalls eine Steigerung der Vaguserregbarkeit nachzuweisen.

11. Zur Erklärung aller beobachteten Erscheinungen erweist sich die Straubsche Theorie der Potentialwirkungen als die einheitlichste Grundlage.

Aus dem Pharmakologischen Institut der königl. Tisza István-Universität in Debrecen (Ungarn).

Die Wirkung von Glycerinophosphat und Lecithinfettsäuren auf die Adrenalinempfindlichkeit der Katze.

Von

Dr. **A. v. Jeney** und Dr. **J. v. Méhes.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. VII. 1935.)

Die Wirkung des Cholins als hydrolytisches Zerfallsprodukt des Lecithins auf den Blutdruck ist wohlbekannt. Diese Wirkung ist besonders der acetylierten Form eigen. Als die Hauptstelle der Cholinbildung im Organismus betrachtet man die Darmschleimhaut. Bei der Cholinbildung werden von den Lecithinmolekülen auch Glycerinophosphorsäure und verschiedene gesättigte und nicht gesättigte Fettsäuren abgespalten. Die Glycerinophosphorsäure zerfällt auf Wirkung der Phosphoglycerase, die Fettsäuren werden entweder weiter verbrannt oder sie werden zum Zweck der Fettsynthese verwendet.

Bezüglich der Frage, ob diese Zerfallsprodukte des Lecithins die Glycerinophosphorsäure und die Fettsäuren die vermindernde Blutdruckwirkung des Acetylcholins beeinflussen, oder auf irgendeine Art auf die blutdruckregulierende Einrichtung wirken, haben wir kaum Angaben, obzwar in der Literatur bezüglich des Einflusses des reinen Lecithins auf die Tätigkeit des vegetativen Nervensystems und des Herzens mehrere Angaben zu finden sind. Zwecks Lösung dieser Frage untersuchten wir, ob die oben erwähnten Zerfallsprodukte auf die Empfindlichkeit des vegetativen, besonders aber des sympathischen Nervensystems Wirkung haben.

Untersuchungsmaterial.

Bei unseren Untersuchungen benutzten wir einesteils Mercks Glycerinophosphorsäure (Lösung „G"), anderenteils aus Eilecithin erzeugte Fettsäuren, die wir getrennt und zusammen den Versuchstieren einspritzten.

Die Lecithinfettsäuren wurden auf folgende Weise hergestellt: Das aus dem Alkohol-Äther- und Petrolätherextrakten des Eigelbs mittels Aceton niedergeschlagene Lecithin wurde mit Alkohol-Barytwasser unter 1-stündigem Kochen verseift. Den Rest kochten wir zwecks Extrahierung mit Alkohol zweimal nacheinander 5 Minuten im Wasserbade; den Alkohol gossen wir ab. Den Überrest, der aus Ba-Salzen und Ba-Carbonaten der Fettsäuren bestand, behandelten wir mit HCl. Die Mischung schüttelten wir in einem Scheidetrichter mit Äther aus und zwecks Entfernung der

HCl wurden die vereinigten Extrakte mit Wasser mehrmals gewaschen. Nach dem Entfernen des Wassers wurde der Äther verdampft. Aus den auf diese Weise gewonnenen Fettsäuren bereiteten wir mit einer kleinen Menge Gummi arabicum-Pulver (ungefähr 0,1%) eine dünne Emulsion (Lösung „S").

Ein drittes Präparat wurde auf die Weise hergestellt, daß wir in einer Eprouvette ungefähr 1 g Lecithin-Fettsäuremischung mit 10 ccm 50%igem Glycerinophosphat mischten. Das abgetrocknete Ende der Eprouvette verschmolzen wir und kochten die Mischung im Wasserbade 5—8 Stunden lang. Nach dieser Zeit sammelten sich an der Oberfläche der Flüssigkeit dunkelbraune, ölartige Tropfen. Diesen dichten ölartigen Teil, in dem wir die Synthese der Fettsäuren und des Glycerinophosphats zu gewinnen glaubten, pipettierten wir ab und bereiteten mit wenig (0,1%) Gummi arabicum-Pulver eine Emulsion. Diese Emulsion ist die Lösung „GS", der wir einfachheitshalber die Bennennung „Lecithinöl" geben könnten.

Versuchsverfahren.

Unsere Untersuchungen führten wir in den Monaten April und Mai an entwickelten Katzen von verschiedenem Geschlecht und Gewicht aus. In jedem Falle wurden die Tiere tracheotomisiert und künstliche Atmung angewendet. An dem Atmungsapparat war Meyers Narkosehahn angebracht, mit welchem wir das Narkoticum (in jedem Falle Äther pro narcosi) so dosierten, daß der Zeiger des Zapfens auf dem Strich 2,5—3,5 stand. Dabei entwickelte sich eine derart tiefe Narkose, daß man den Cornealreflex nicht auslösen konnte. Den Blutdruck registrierten wir durch eine in die Carotis communis eingebundene Kanüle, die Untersuchungsflüssigkeit wurde durch eine in die Vena jugularis eingebundene Kanüle eingespritzt. Bei einem Teil der Fälle ließen wir den Vagus unverändert, beim anderen schnitten wir ihn durch und in einer Versuchsreihe decapitierten wir die Tiere.

Bei der Untersuchung der Veränderung der Adrenalinempfindlichkeit gingen wir so vor, daß wir zunächst prüften, welche Blutdruckveränderungen 0,001—0,005—0,01 mg Adrenalin — in Menge von 1 ccm — hervorruft, dann gaben wir verschiedene Mengen des Untersuchungsmaterials („G", „S", „GS"), um dann nach verschiedener Zeitlänge die vorher gereichten Adrenalindosen zu wiederholen.

Um die Cholinwirkung vollkommen auszuschalten, wurden die Tiere im größten Teil der Fälle auch atropinisiert.

Versuchsteil.

Die Wirkung von Glycerinophosphat, Merck („G").

Die Glycerinophosphorsäure wurde in Verdünnung 1 : 100000—1 : 100 in Menge von 1 ccm verwendet, teils sauer, teils in neutralisiertem Zustand. Niedrigere Verdünnung als 1 : 20000 verursacht im größten Teil der Fälle eine ganz kurzdauernde Blutdruckverminderung von 5—30 Hg/mm, die einigermaßen im Verhältnis mit dem Grade der Verdünnungen stand. Individuelle Unterschiede kamen vor, und die Wirkung hing in großem Maße davon ab, mit was das Tier vorbehandelt wurde. Gaben wir nach-

einander in kurzen Zeitabständen von einigen Minuten „G"-Lösung von gleicher Menge und Verdünnung, so hatte in der Regel die erste Dosis die ausdrücklichste Wirkung, jene der nachfolgenden Dosen war am meisten vermindert, auch in solchem Falle, wenn wir später größere Mengen verabreichten. So z. B. hat die nach der 1 : 1000-Verdünnung gegebene 1 : 500-Verdünnung geringere Blutdruckverminderungswirkung, als die vorige Verdünnung von 1 : 1000.

Nach Atropinisierung verursachte die Lösung „G" auch in Verdünnung von 1 : 1000 keine Blutdruckverminderung, in einigen Fällen wurde er sogar in geringem Maße erhöht.

Bezüglich der blutdruckvermindernden Wirkung war es gleichgültig, ob wir saure oder mit NaOH neutralisierte Glycerinophosphorsäure einspritzten. In einzelnen Fällen war die blutdruckvermindernde Wirkung der mit NaOH neutralisierten „G"-Lösung noch ausdrücklicher. Die Blutdruckverminderung ist also nicht an den sauren Charakter der „G"-Lösung gebunden, — was übrigens auch dadurch bewiesen wird, daß das Atropin in jedem Falle die blutdruckvermindernde Wirkung der in den oben erwähnten Verdünnungen verabreichten Lösung „G" aufhob. In niedrigeren Verdünnungen als 1 : 500 kann die vorübergehende Säurewirkung eventuell schon zur Geltung kommen, indem sie auch nach Atropin eine geringgradige und kurzdauernde Blutdruckverminderung, in niedrigeren Verdünnungen als 1 : 100 eventuell auch Herztätigkeitsstörungen verursacht, besonders wenn die Einspritzung rasch geschieht.

Beziehentlich der Wirkung war auch das vollkommen gleichgültig, ob wir die „G"-Lösung neben unveränderten oder durchschnittenen Vagus bzw. decapitierten Tieren gaben.

Die „G"-Wirkung kann man also als eine cholinartige, peripherische Wirkung betrachten.

Die Wirkung der Lecithin-Fettsäuren („S").

Vom „S"-Stoff gaben wir je 1 ccm in Verdünnung von 1 : 100000 —1 : 100. Auch nach dem „S" erfolgte in einem Teil der Fälle eine geringe (3—20 mm) und ganz kurzdauernde Blutdruckverminderung. Der Grad der Verdünnung ist anscheinend ohne größeren Einfluß auf den Grad der Blutdruckverminderung. In einigen Fällen verursachte die Verdünnung 1 : 10000 ebenso starke Blutdruckverminderung, wie die Verdünnung 1 : 1000, ein andermal sahen wir auch nach Verdünnung 1 : 100 keine Blutdruckveränderung, — besonders wenn wir vorher schon „S" dosierten. Diese Wirkung ist sowohl bei unveränderten, wie bei durchschnittenen Vagus zu beobachten. Die Blutdruckverminderung — falls sich eine meldet — kann man durch Atropinisierung auch hier aufheben. Aus dem Gesichtspunkte der eventuellen Blutdruckveränderungen ist es gleichgültig, ob wir das „S" in saurer oder neutralisierter Lösung geben. Auch hier

ist also die Blutdruckveränderung nicht an den Säurecharakter des Versuchsmaterials gebunden.

Eine gesetzmäßige Regelmäßigkeit hinsichtlich der Wirkung einer gewissen Verdünnung und des Grades der dadurch verursachten Veränderungen konnte man nicht feststellen, da die individuellen Unterschiede zu groß waren.

Die Wirkung der Lecithinfettsäureester des Glycerinophosphats („GS").

„GS" wurde auch in Dosen von 1 ccm in Verdünnung 1 : 100000 —1 : 100 verwendet. Auf den Blutdruck hatte es nur in konzentrierterer Verdünnung als 1 : 1000 Wirkung, indem es ihn verminderte. Die Blutdruckverminderung war in der Regel gering (3—32 mm) und kurzdauernd. Zwischen der Größe der Dosis und der erfolgten Veränderung besteht kein strenger Zusammenhang, denn — wie wir es schon bei Lösung „G" sehen konnten — hat immer das zuerst gereichte „GS" die ausdrücklichste Wirkung, und in einem Teil der Fälle konnten wir die Wirkung der kleineren Dosis als viel ausgeprägter beobachten, als die der nach ihr einige Minuten gereichten größeren Dosis.

Nach Atropinisierung besitzt das „GS" keine blutdruckvermindernde Wirkung. Nach Anwendung einer ganz hohen Dosis (0,5—1,0 ccm, Lösung 1 : 10) kann der Blutdruck ganz auf 0 herabsinken, in einigen Fällen versagte auf kurze Zeit sogar auch die Herztätigkeit. Das Atropin kann die Wirkung so großer Dosen nicht vollständig aufheben, ein Zeichen, daß wir es hier nicht nur mit cholinartiger Wirkung zu tun haben.

Auch die mit NaOH vollkommen neutralisierte „GS"-Lösung besaß blutdruckvermindernde Wirkung, was auch bei diesem Stoffe gegen die Säurewirkung spricht. Die nach der „GS"-Lösung auftretende Blutdruckverminderung müssen wir also hauptsächlich als cholinartige Wirkung betrachten. Daß die Wirkung peripherisch ist, wird bewiesen durch: 1. die Wirkungslosigkeit nach Atropin, 2. daß die Wirkung auch neben durchschnittenen Vagus zu beobachten ist und schließlich 3. durch die an dekapitierten Tieren durchgeführten Versuche, wo das „GS" ebenso blutdruckvermindernd wirkte, wie neben unveränderten Vagus und bei nicht atropinisierten Tieren.

Die Wirkung der Lecithinsäureester des Glycerinophosphats („GS") auf die Adrenalinempfindlichkeit des Organismus.

In unseren Versuchen prüften wir besonders die Empfindlichkeitsveränderungen gegen Adrenalin. Es sei aber bemerkt, daß wir in einigen Fällen auch die Blutdruckveränderungen auf Acetylcholin- bzw. Histamindosierung nach Vorbehandlung mit „GS" untersuchten. Das „GS" beeinflußte weder die Acetylcholin- noch die Histaminempfindlichkeit. Der Grad der Blutdrucksenkung änderte sich auch dann nicht, wenn wir das

Acetylcholin oder Histamin mit „GS" zusammen einspritzten. Im ganzen konnten wir in einigen Fällen nur feststellen, daß die Wirkung länger andauernd war, der Blutdruck erreichte nur später die normale Höhe, doch konnten wir beim Senkungsgrad keine wesentlichen Veränderungen beobachten.

Dagegen fiel uns schon am Anfang unserer Versuche auf, daß der Blutdruck trotz des mehrere Stunden dauernden Experiments und der verschiedenen Eingriffe beinahe ständig in gleicher Höhe verblieb, woraus wir folgerten, daß das „GS" eventuell auf irgendwelchen blutdruckregulierenden Faktor oder auf deren Gesamtheit antreibend wirkt. Deswegen untersuchten wir mit größerer Aufmerksamkeit, auf welche Art und Weise das „GS" die Adrenalinempfindlichkeit des Organismus beeinflußt.

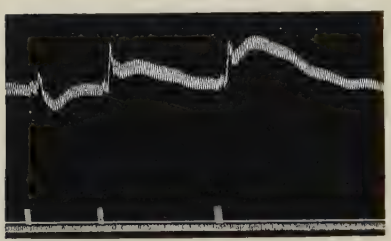
Die Adrenalinempfindlichkeit untersuchten wir mit ganz niedrigen Adrenalindosen (0,001—0,005—0,01 mg). Wie bekannt, verursachen diese Dosen sehr oft nicht die gewohnte Blutdrucksteigerung, sondern zeigen entgegengesetzte Wirkung, d. h. anstatt Adernverengung kommt Adernerweiterung und Blutdruckverminderung zustande. Doch finden wir eben diese geringe Dosierung für gelegen für die Feststellung der Empfindlichkeitsveränderung, denn wenn nach der kleinen Dosis die normale Blutdruckverminderung oder eventuell Wirkungslosigkeit nach „GS"-Vorbehandlung sich in eine positive Richtung (Blutdruckerhöhung) verändert, kann man es eher für die erhöhte Empfindlichkeit des sympathischen Nervensystems ansehen, als die geringgradige Erhöhung eines schon in vornherein ausdrücklich erhöhten Blutdrucks.

Wenn wir also die infolge dieser kleinen Adrenalindosen nach Vorbehandlung mit „GS" entstandenen Veränderungen überblicken, so können wir sagen, daß

1. a) neben unveränderten oder durchschnittenen Vagus und bei nicht atropinisierten Tieren in einem kleinen Teil der Fälle, falls auf kleine Dosis Adrenalin vor der Vorbehandlung mit „GS" Blutdruckverminderung erfolgte, nach der Vorbehandlung mit „GS" unmittelbar, größtenteils aber nur nach gewisser Zeit, die Blutdruckverminderung auf die gleiche Dosis Adrenalin ausdrücklicher war; b) die durch die vor dem „GS" gereichte kleine Dosis (0,001 mg ausgelöste Blutdruckverminderung in eine „zweiphasische" Wirkung verändert wird, oder sie nimmt ganz positive Richtung ein, d. h. es erfolgt keine Blutdruckverminderung, sondern ausschließlich Blutdruckerhöhung; c) nach einer gering erhöhten Dosis (0,005—0,01 mg), welche auch vor dem „GS" „zweiphasische" Veränderung oder geringe Blutdruckerhöhung verursachte, nach der „GS"-Vorbehandlung am meisten stärkere oder länger andauernde Blutdruckerhöhung zu sehen war.

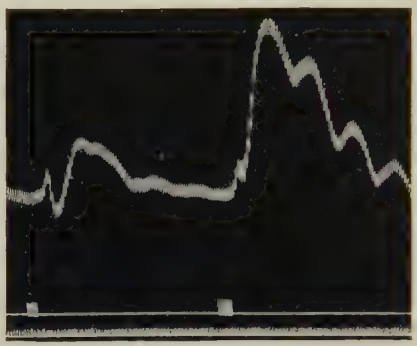
2. Bei Tieren mit durchschnittenen Vagus und bei atropinisierten Tieren verursacht 0,001—0,005—0,01 mg Adrenalin ge-

wöhnlich ausgesprochene Blutdruckerhöhung. Dieselben Dosen verursachen nach „GS"-Vorbehandlung unmittelbar, am meisten eher nur nach 10 -15 Minuten bzw. nach längerer Zeit, wesentlich stärkere Blutdruckerhöhung als vor der „GS"-Behandlung. Die erhöhte Wirkung äußert sich in einzelnen Fällen nicht in der Steigerung der Blutdruckerhöhung, sondern in dessen Dauerhaftigkeit.



0,001 mg 0,005 mg 0,005 mg Adr. vor der
0,3 γ/kg 1,6 γ/kg 1,6 γ/kg [„GS"-Lösg.

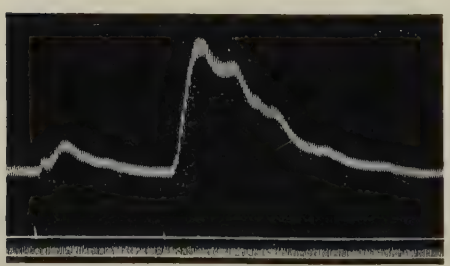
Abb. 1. Katze, dekapitiert, atropinisiert, ohne Narkose.



0,001 mg Adr. 0,005 mg Adr.
= 0,3 γ/kg. = 1,6 γ/kg.

Abb. 2. Katze, dekapitiert, atropinisiert, ohne Narkose. 1 Std. 30 Min. nach Verabreichung von 4 ccm „GS"-Lösung 1 : 500.

3. Bei dekapitierten und atropinisierten Tieren, bei welchen, wie bekannt, die Adrenalinempfindlichkeit sich am ausdrücklichsten zeigt, sahen wir schon nach 0,001—0,005 mg Adrenalin ausgesprochene Blutdruckerhöhung (Abb 1). Nach der „GS"-Vorbehandlung ist auch die Adrenalinempfindlichkeitsveränderung viel ausdrücklicher als bei nicht atropinisierten und nicht dekapitierten Tieren. Ähnlich wie bei den vorigen Versuchen konnten wir auch in dieser Versuchsreihe die Erfahrung machen, daß die Adrenalinempfindlichkeit nicht unmittelbar nach der Vorbehandlung mit „GS" am ausdrücklichsten ist, sondern erst nach gewisser Zeit. Diese Zeitdauer ändert sich nach den Individuen und hängt in gewissem Maße auch von der gereichten „GS"-Menge ab, doch konnten wir zahlenmäßige Angaben nicht feststellen, da die individuellen Unterschiede zu groß sind. Dies zu entscheiden, werden weitere Untersuchungen berufen sein



0,001 mg Adr. 0,005 mg Adr.
= 0,3 γ/kg = 1,6 γ/kg

Abb. 3. Katze, dekapitiert, atropinisiert, in tiefer Narkose. 3 Std. nach Verabreichung von 6 ccm „GS"-Lösung 1 : 500.

Die obenstehenden Abb. 2 und 3 zeigen, in welchem Maße die Adrenalinempfindlichkeit des Tieres sich im Vergleich mit der auf Abb. 1 zu

beobachtenden Wirkung nach der Vorbehandlung mit „GS"-Lösung veränderte.

Die ausführlicheren Protokollangaben der Experimente der dargestellten Abbildungen teilen wir als Beispiel im folgenden mit:

1. V. 1935. Gewicht der Katze = 3000 g. Atropinisiert und unter Äthernarkose dekapitiert. Nach der Dekapitierung wird die Äthernarkose eingestellt. Das Tier wurde ständig warm gehalten. $10^h30'$ Operation beendet. Blutdruck im Carotis: 86 mm Hg.

$10^h47'$.	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	80— 70 = — 10 mm
10 48	0,005 „ „ „ „	80—105 = + 25 „
10 50	0,005 „ „ „ „	82—106 = + 24 „
10 54	1,0 ccm GS_2 1 : 500	
11 00	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	75— 90 = + 15 „
11 02	0,001 „ „ „ „	76— 94 = + 18 „
11 04	1,0 ccm GS 1 : 500	
11 33	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	82—100 = + 18 „
11 36	0,005 „ „ „ „	84—154 = + 70 „
11 50	2.0 ccm GS 1 : 500	
12 05	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	82—106 = + 24 „
12 20	0,001 „ „ „ „	72—103 = + 31 „
12 23	0,005 „ „ „ „	74—172 = + 98 „
12 25	Äther wieder eingeschaltet (3. Linie)	
12 38	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	60— 78 = + 18 „
12 40	0,005 „ „ „ „	60—127 = + 67 „
12 53	2.0 ccm GS 1 : 500	
12 58	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	54— 74 = + 20 „
13 01	0,005 „ „ „ „	58—118 = + 60 „
13 05	Äther aufs neue ausgeschaltet	
13 23	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	58— 92 = + 34 „
13 26	0,005 „ „ „ „	59—143 = + 84 „
14 34	0,001 „ „ „ „	52— 68 = + 16 „
14 37	0,005 „ „ „ „	54—128 = + 74 „
14 48	0,5 „ Ephedrin „ „	56— 90 = + 34 „
15 05	Entfernen beider Nebennieren.	
15 59	0,001 mg Adrenalin i. v. Blutdruckveränderung	68— 94 = + 26 „
16 01	0,005 „ „ „ „	76—144 = + 68 „

Wie wir aus diesem Protokoll sehen, reagierte das Tier vor der „GS"-Vorbehandlung auf 0,0001 mg (0,3 γ/kg) Adrenalin mit einer Blutdruckverminderung von 12 mm und nach 0,005 mg (1,6 γ/kg) erfolgte Blutdruckerhöhung. Nach 1 ccm „GS"-Lösung in Verdünnung von 1 : 500 zeigte sich schon nach 6 Minuten auf 0,001 mg Adrenalin Blutdruckerhöhung von 15—18 mm; man kann also sagen, daß sich die Adrenalinempfindlichkeit des Organismus, im Vergleich mit dem Zustand vor der Vorbehandlung mit „GS", erhöhte. Nach weiterer „GS"-Verabreichung wurde die Empfindlichkeitserhöhung noch ausdrücklicher, besonders auf die Dosis von 0,005 mg. Nach 4 ccm „GS"-Gesamtmenge konnte man nämlich auf 0,001 mg eine Blutdruckerhöhung von 31 mm beobachten, auf die Gabe von 0,005 mg eine Steigerung von 98 mm, was im Vergleich mit den Verhältnissen vor dem „GS" eine beiläufig 300%ige Steigerung bedeutet.

Diese gesteigerte Empfindlichkeit bestand während der 6 Stunden dauernden Experimente fortwährend.

Aus dem z. B. angeführten Experiment lassen sich außer der erwähnten Adrenalinempfindlichkeitssteigerung noch zwei Lehren ziehen. Namentlich erstens, daß die nach der „GS"-Verabreichung beobachtete Adrenalinempfindlichkeitssteigerung nicht dadurch zu erklären ist, daß die Nebennieren auf Wirkung des eingespritzten Adrenalins bzw. „GS"-Lösung in erhöhtem Maße Adrenalin erzeugen und es in die Blutbahn einlassen, denn wie wir sehen konnten bleibt die Adrenalinempfindlichkeit auch nach dem Entfernen der Nebennieren noch durch längere Zeit erhöht (s. Abb. 4). Die zweite Belehrung wäre die, daß die beobachtete Empfindlichkeitssteigerung nicht von der Tiefe der Narkose abhängt, denn wie wir auch hier sehen konnten war die Adrenalinempfindlichkeit auch bei ganz „tiefer Narkose" — als man bei dem dekapitierten Tiere den Rückenmarkreflex nicht auslösen konnte — gesteigert. Es wird doch zugelassen, daß die Empfindlichkeitssteigerung vor und nach der Narkose etwas ausdrücklicher war als während der Narkose. Übrigens ist es eine bekannte Tatsache, daß bis zu einem gewissen Maße auch die Qualität des Narkoticums und die Tiefe der Narkose auf die Adrenalinreaktion von Einfluß sein kann; darauf wurde auch von Hauschild und Lendle hingewiesen. In Kenntnis dieser Erfahrungstatsachen achteten wir bei unseren — hier nicht mitgeteilten — Experimenten darauf, daß sich das Tier während der ganzen Zeit des Experiments in gleich tiefer Narkose befand, was mit Hilfe des Meyerschen Narkosehahns leicht durchzusetzen war. Auch bei diesen Versuchen konnten wir sehen, daß nach „GS"-Vorbehandlung die Adrenalinempfindlichkeit des Tieres erhöht war, was sich in einer stärkeren und andauernden Blutdruckerhöhung äußerte.

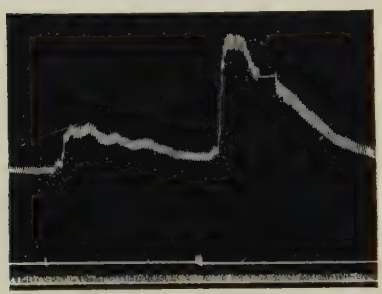
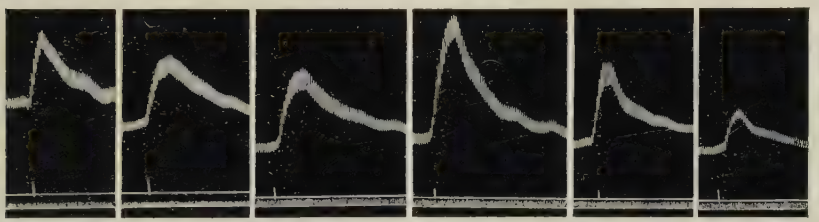


Abb. 4. Katze, dekapitiert, atropinisiert. 15 Min. nach Entfernen der Nebennieren.

Man könnte auch daran denken, daß die Adrenalinempfindlichkeit bei dekapitierten Tieren auch ebenso ohne jeden Eingriff steigen kann, wie sich die Rückenmarkreflexempfindlichkeit in diesem Zustande auf elektrische und andere Reize erhöht. Zwecks Aufklärung dieser Frage stellten wir Kontrollversuche an, bei welchen wir auf gleiche Weise vorgingen wie bei den vorher mitgeteilten Versuchen, nur bekam das Tier keine „GS"-Lösung. Die Blutdruckkurven der Abb. 5 stellen es klar, daß bei dem Tiere, bei welchem künstliche Atmung, Dekapitierung, Atropinisierung, doch keine Narkose vorgenommen wurde, sich die Adrenalinempfindlichkeit während der langen Versuchszeit in geringem Maße ändern kann. Man

kann nämlich sehen, daß auf Wirkung von 0,005 mg Adrenalin 3 Stunden nach der Dekapitierung etwas größere Blutdruckerhöhung erfolgt als vorher. Danach nimmt die Empfindlichkeit allmählich wieder ab. Die beobachtete Empfindlichkeitssteigerung ist aber keinesfalls eine solche, wie wir sie neben „GS"-Vorbehandlung sehen konnten, denn im Gegenteil mit der dort beobachteten 300%igen Veränderung ergab hier die Steigerung insgesamt 70%. Auch auf Grund des z. B. angeführten Kontrollversuchs können wir sagen, daß die Dekapitierung und die lange Zeitdauer des Versuchs die Adrenalinempfindlichkeit für sich allein nicht in solchem Maße verändern, wie wir es bei den mit „GS" vorbehandelten Fällen gesehen haben.



15 Min. 1 Std. 2 Std. 3 Std. 4 Std. 5 Std.

Abb. 5. Katze, dekapitiert, atropinisiert, ohne Narkose, keine Behandlung mit „GS"-Lösung. Wiederholte Wirkung von 0,005 mg Adrenalin in gewissen Abständen nach der Dekapitation.

Die Blutdruckkurve einer dekapitierten, atropinisierten und nicht narkotisierten Katze in einem anderen Versuch beobachtend, konnten wir sehen, daß die Adrenalinempfindlichkeit auf Wirkung von 0,005 mg Adrenalin nach 2 Stunden der Dekapitierung überhaupt nicht verändert wurde. Nach 2 Stunden gaben wir insgesamt 4 ccm „GS"-Lösung, um nach beiläufig 15 Minuten die Adrenalinempfindlichkeit auf eine Dosis von 0,005 mg wieder zu prüfen. Da könnte man klar sehen, daß die Blutdrucksteigerung auch jetzt größer, doch jedenfalls andauernder ist, als wir es aus den vorigen Kurven ersehen konnten. Durch das „GS" wird also die Adrenalinempfindlichkeit gesteigert.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Adrenalinempfindlichkeit wurde, wie aus den kurzgefaßten Versuchsmitteilungen ersichtlich, in gewisser Zeit nach der Einverleibung des aus Glycerinophosphat und Lecithinfettsäuren gebildeten Esters bemerkbar und konnte dieselbe auch im Falle der Entfernung beider Nebennieren ausgelöst werden. Die Wirkung dieses Stoffes kann man sich also nicht auf die Weise vorstellen, daß sie in den Nebennieren eine Überproduktion des Adrenalins auslöse. Wir müssen vielmehr daran denken, daß durch diesen während der „Inkubationszeit" aus dem Organismus solche Stoffe entfernt werden, die vorher das Zurgeltungkommen des Adrenalins verminderten, oder aber erhöht dieser Stoff die Adrenalin-

empfindlichkeit des peripherischen Adern- und Nervensystems. Man kann es annehmen, doch nicht für bewiesen ansehen, daß das angewandte „Lecithinöl" den Cholingehalt des Blutes auf die Weise vermindert, daß sich die Glycerinophosphorsäure, die Fettsäuren und das Cholin neben günstigen Bedingungen zu Lecithinmolekülen vereinigten. Das Verschwinden des Cholins aus dem Blute auf einige Zeit könnte die Adrenalinüberempfindlichkeit durch die Veränderung des Gleichgewichtszustandes des parasympathischen und sympathischen Nervensystems erklären. Das Gegenteil sehen wir während der Gravidität, wo die Adrenalinempfindlichkeit abnimmt und der Cholingehalt des Blutes — wie es aus den Untersuchungen von Barthel und Mahnert bekannt ist — steigt. Auch nach der Meinung dieser Verfasser ist die verminderte Adrenalinempfindlichkeit während der Gravidität auf den höheren Cholingehalt des Blutes zurückzuführen.

Man könnte auch daran denken, daß das aus dem „Lecithinöl" und Cholin gebildete Lecithin vagomimetische Wirkung entfaltet, wie es Karasek, weiter Holobut und Bielinsky beobachten konnten. Karasek prüfte am Froschherzen den Einfluß des Lecithins auf die Wirkung der vagomimetischen Stoffe und fand, daß das Lecithin schon im Moment, wenn es in das Herz gelangt, die Wirkung des Cholins und Acetylcholins verminderte und diese vermindernde Wirkung sich allmählich derart erhöhte, daß sie die herzhemmende Wirkung der Acetylcholindosis vollkommen aufzuheben imstande war. Holobut und Bielinsky prüften die Wirkung des Lecithins auch an Frosch- und Schildkrötenherzen und fanden positive chrono- und inotrope Wirkung. Nach ihnen besitzt sowohl das sympathische wie das parasympathische Nervensystem Affinität zu dem Lecithin, doch ist die den Parasympathicus hemmende Wirkung des Lecithins am meisten wesentlich stärker. Aus den Untersuchungen von Lawrow und seiner Mitarbeiter wissen wir, daß das Lecithin die Herzfunktion steigert und fähig ist, die Wirkung einiger Gifte auf das Herz und Nervensystem zu steigern oder herabzusetzen, je nach der angewandten Menge des Lecithins.

Erdenklich wäre also auch das, daß die in unseren Versuchen beobachtete Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch das aus dem „GS"-Stoff und Cholin gebildete Lecithin verursacht wird. Daß zwischen der Adrenalinwirkung und dem Phosphatidgehalt des Blutes ein Zusammenhang bestehen kann, zeigen Millers Versuche als wahrscheinlich an. Er fand nämlich, daß 3 Stunden nach Verabreichung mäßiger Adrenalindosen die Menge der Blutphosphatide mit 60% höher ist als der Anfangswert.

Die auf das Nervensystem wirkende Empfindlichkeitssteigerung des Lecithins wurde von Danielewsky und Perichanjanz am Ischiadicus des Frosches nachgewiesen, die beobachten konnten, daß, falls sie den Nervenstamm in eine 0,01%ige Lecithinlösung tauchten, der dazugehörende Muskel 3—5fach größere Zuckungen aufweist als vor der Behandlung mit Lecithin.

Mehrere Literaturangaben weisen dahin, daß sich die Adrenalinwirkung erhöht, wenn man dem Tiere vorher Serum oder Plasma einspritzt. Es ist möglich, daß auch bei diesen Versuchen die Lipoidstoffe des Serums bzw. des Plasmas eine Rolle spielen (Abderhalden und Gellhorn, Moog, Storm van Leeuwen und van de Made).

Zur Emulgierung des von uns für „Lecithinöl" genannten Stoffes verwendeten wir Gummi arabicum-Pulver in Mengen von 0,1%. Es verursacht für sich allein durchaus keine Blutdruckveränderung und verändert auch die Adrenalinempfindlichkeit nicht. Bereiteten wir aus Gummi arabicum-Pulver mit anderem Öl anstatt mit Lecithinöl die Emulsion, wurde dieselbe wirkungslos gefunden.

Nach Leites' Feststellung steigert Na_2HPO_4 die Adrenalinwirkung und macht sie andauernder in einzelnen Fällen; die Steigerung ist aber auch dann sehr geringfügig. Beim Zerfallen der roten Blutkörperchen wird Glycerophosphatase frei (Braunstein), und so besteht die Möglichkeit, daß sich aus dem von uns gereichten „GS"-Stoff Natriumphosphat bildet. Nach unseren Kontrollversuchen steigert das Na_2HPO_4 für sich allein die Adrenalinempfindlichkeit nicht.

Auf Grund alles oben Angeführten können wir also behaupten, daß die in unseren Versuchen beobachtete Empfindlichkeitssteigerung gegen Adrenalin ausschließlich auf Wirkung des „GS"-Stoffes zustande kam.

Zusammenfassung.

1. Katzenexperimente. Tiefe Äthernarkose. Carotisblutdruckmessungen. Die Einverleibung des Untersuchungsmaterials durch eine in die Vena jugularis befestigte Kanüle.

2. Die Glycerinophosphorsäure entfaltet eine ganz milde, cholinähnliche peripherische Wirkung, welche Wirkung durch Atropin aufgehoben werden kann; die Wirkung ändert sich auch nach der Neutralisierung der Glycerinophosphorsäure nicht.

3. Auf Wirkung der Lecithinfettsäuren geringgradige (3—20 mm) und kurzdauernde Blutdruckverminderung. Nach wiederholter Dosierung wird die Wirkung vermindert und durch Atropin aufgehoben. Große individuelle Unterschiede.

4. Die aus dem Glycerinophosphat mit Lecithinfettsäuren gebildeten Ester verursachen in Verdünnungen von 1 : 1000—1 : 100 geringgradige (3—32 mm) Blutdruckverminderung. Auch diese Wirkung ist cholinähnlich und peripherisch; ist auch neben durchschnittenen Vagus und nach Dekapitierung zu beobachten; wird durch Atropin aufgehoben. Nach Vorbehandlung mit diesem Stoff wird die nach kleiner Dosis (0,001 mg) zu beobachtende „umgekehrte" Adrenalinreaktion verstärkt oder „zweiphasisch", oder sie nimmt positive Richtung ein. Die Wirkung größerer Adrenalindosen (0,005—0,01 mg) äußert sich nach der Vorbehandlung in

größerer und länger andauernder Blutdruckerhöhung. Besonders gut ist die Empfindlichkeitssteigerung an dekapitierten und atropinisierten Tieren zu beobachten. Das Maximum der Empfindlichkeit macht sich nach einer gewissen Zeitdauer bemerkbar. Die erhöhte Empfindlichkeit ist auch nach dem Entfernen beider Nebennieren nachweisbar.

Bei Tieren, bei welchen Dekapitierung, Atropinisierung, künstliche Atmung, aber keine Narkose angewendet wurde, zeigt die Adrenalinempfindlichkeit bei weitem nicht so große Schwankungen. Werden solche Tiere nach Ablauf von 2 Stunden mit oben erwähntem Stoff behandelt, so wird die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin gleichfalls größer und andauernder.

5. Die Adrenalinempfindlichkeit wird vielleicht dadurch hervorgerufen, daß die in den Organismus eingeführten Verbindungen der Glycerinophosphorsäure mit Fettsäuren sich mit dem im Blute befindenden Cholin zu Lecithinmolekülen vereinigen und auf diese Weise der Cholingehalt und damit vielleicht auch die adrenalingegnerische Wirkung des Blutes abnimmt, oder aber das auf diese Weise entstandene Lecithin steigert für sich allein die Adrenalinempfindlichkeit.

Literatur.

1) Hauschild u. Lendle: Arch. f. exper. Path. **178**, 367 (1935). — 2) Barthel, E.: Inaug.-Dissert., Frankfurt 1926. — 3) Mahnert, A.: Z. f. d. ges exper. Med. **42**, 442 (1926). — 4) Karasek, F.: C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 171—173 (1934). — 5) Holobut, W. I. u. Z. Bielinsky: Ebenda **113**, 199—200 (1933). — 6) Lawrow, D.: Biochem. Z. **150**, 177 (1924); **161**, 257 (1925); siehe nach: De Waele: Z. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. **3**, 504 (1909); Nerking: Münch. med. Wschr. **1920**, Nr. 38; Breuer, H.: Pflügers Arch. **199**, 57 (1923). — 7) Miller, L.: J. of biol. Chem. **100**, LXX—LXXI (1933). — 8) Danielewsky u. Perichanjanz: Arch. f. exper. Path. **105**, 319 (1925). — 9) Abderhalden u. Gellhorn: Pflügers Arch. **199**, 437 (1923). — 10) Moog: Arch. f. exper. Path. **77**, 346 (1915). — 11) Storm van Leeuwen u. van de Made: Ebenda **88**, 318 (1920). — 12) Leites, S.: Z. f. d. ges. exper. Med. **45**, 641 (1925). — 13) Braunstein: Biochem. Z. **272**, 21 (1934).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Steigerung und Abschwächung der Krampfwirkung einiger Lokalanästhetica.

Von

Werner Keil und Irma Rühling.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. VII. 1935.)

In einer vorausgehenden Arbeit[1] ist durch Versuche an der weißen Ratte der Nachweis gebracht worden, daß Lokalanästhetica durch den Zusatz von Adrenalin eine starke Giftigkeitssteigerung erfahren. Diese äußert sich erstens in Herabsetzung der minimalen Krampfdosis, zweitens in einer Herabsetzung der letalen Dosis und drittens in der Ausbildung eines Lungenödems. Ähnliche Versuche lagen bereits früher vor von Taubmann und Jung[2], die eine Giftigkeitssteigerung der Novocainlösung durch Adrenalin (2,5 mg%) bei intravenöser Verabfolgung bei Kaninchen um 100% beobachteten. Diese Giftigkeitssteigerung tritt jedoch nur auf bei intravenöser Injektion; denn bei subkutaner Verabfolgung tritt bekanntlich nach Braun[3] eine weitgehende Entgiftung der Lokalanästhetica infolge verzögerter Resorption auf. Wir haben nunmehr andere Substanzen - Corbasil, Ephedrin, Natriumnitrit, Nitroglycerin und Adonidin – untersucht. Wir hofften dadurch zu entscheiden, ob in den Versuchen von Eichholtz und Hoppe nur eine spezifische Wirkung des Adrenalins zutage tritt, oder ob vielmehr ein allgemeines Gesetz zugrunde liegt, nach dem blutdrucksteigernde Stoffe zu einer Erhöhung der Krampfwirkung, blutdrucksenkende zu einer Abschwächung führen.

Versuche mit Corbasil.

Das neuerdings im Handel erschienene Corbasil (o. Dioxyphenylpropanolaminhydrochlorid in 1%iger steriler Lösung) wird in der zahnärztlichen Praxis an Stelle des Adrenalins verwandt. Die nach Adrenalinanwendung manchmal auftretenden unangenehmen Nebenwirkungen — Herzklopfen, Blässe und eventuell leichter Kollaps — soll dieser neue Stoff nicht besitzen. Allerdings ist auch die Gefäßwirkung schwächer als die des Adrenalins. Seine Anwendung ist die gleiche wie die von Adrenalin: Man setzt von der handelsüblichen Lösung (1%) 1—2 Tropfen zu 2 ccm der 2%igen Novocainlösung kurz vor der Injektion zu. Nach seiner An-

[1] Eichholtz, F. u. G. Hoppe: Arch. f. exper. Path. **173**, 687 (1933). — [2] Taubmann, G. u. G. Jung: Ebenda **156**, 18 (1930). — [3] Braun, H.: Die Lokalanästhesie, 4. Aufl., 1914; Arch. f. klin. Chir. **69**, 541 (1903).

wendung scheint es daher etwa $^1/_{10}$ der Adrenalinwirkung zu besitzen. Es wurde daher die Konzentration Adrenalin 1 : 40000, Corbasil 1 : 4000 mit Hilfe der Methode verglichen, die seinerzeit von Eichholtz und Hoppe angewandt worden ist. Hierbei ergab sich wider Erwarten, daß das Corbasil bei intravenöser Anwendung dieselbe Giftigkeitssteigerung von Novocain zeigte wie Adrenalin.

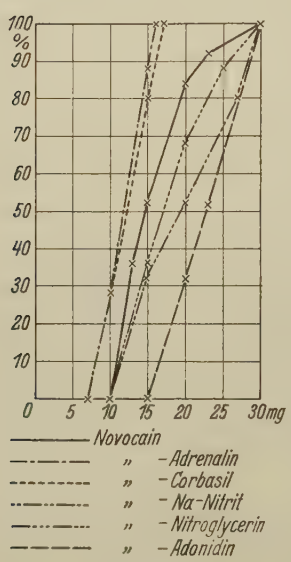


Abb. 1.

Offensichtlich sind die verwandten Ratten empfindlicher als der Stamm, mit dem seinerzeit Eichholtz und Hoppe gearbeitet haben. Die Krampfdosen sind etwa 100% geringer als in den früheren Versuchen. Solche Schwankungen der Empfindlichkeit sind bereits vorher beschrieben. Die Kurven ergeben eindeutig, daß bei der angewandten Dosis Corbasil sich ebenso verhält wie Adrenalin, so daß keine Verbesserung der toxischen Breite gegenüber Adrenalin erreicht wird. Das in der Praxis beobachtete seltenere Auftreten von Nebenwirkungen findet daher bis heute keine experimentelle Erklärung.

Wir haben dann weiter das Percain zu unseren Versuchen Corbasil herangezogen, da Percain als stärkstes Oberflächenanästheticum[4] größere Ausschläge erwarten ließ. Das System Percain—Adrenalin wurde schon früher von Keil und Hoppe (unveröffentlicht) untersucht. Dabei wurden die folgenden Werte bereits festgelegt:

Percain.

Niedrigste Krampfdosis in mg/kg	Letale Dosis in mg/kg	Toxische Breite	Letale Dosis mit Adrenalin 1 : 40000	Steigerung, gemessen an der letalen Dosis in %
0,2	4	20	1,0	400

Dazu kamen die jetzt ermittelten Werte von Percain mit Adrenalin bzw. Corbasil, die aus der nachfolgenden Abbildung ersichtlich sind.

Man sieht also, daß auch hier die Corbasilkurve praktisch mit der Adrenalinkurve zusammenfällt.

Anmerkung. Da Percain nicht nur Krämpfe, sondern auch Lähmungserscheinungen erzeugt, ist die untere Krampfdosis nur sehr schwer zu bestimmen. So erklärt es sich, wenn früher Hoppe und Keil Werte ermittelten, die einer Steigerung der Krampfwirkung mit Adrenalin von über 2000% zu entsprechen schienen, eine Angabe, die auch in einen Vortrag von Eichholtz übergegangen ist. Auf Grund unserer eigenen Nachprüfung sind wir nunmehr veranlaßt, die damaligen Werte

[4] Lipschitz, W. u. W. Laubender: Klin. Wschr. **1929**, Nr. 31, S. 1438; **1930**, Nr. 21, S. 98.

zurückzunehmen. Es sei auch ausdrücklich betont, daß unsererseits die Steigerung der Toxizität nur an den Ratten bestimmt worden ist. Nach Mitteilung der herstellenden Firma (Ciba) wird eine solche Giftigkeitssteigerung am Hunde vermißt. Es ist daher fraglich, ob unsere obigen Versuche sich am Menschen auswirken werden. In der obigen Tabelle, wie auch in den Kurven, sind unter „Krämpfen" ausnahmsweise die ersten Vergiftungserscheinungen gemeint. Sie äußern sich bei Percain mit Adrenalin bzw. Corbasil in Lähmungserscheinungen mit Krämpfen, bei Percain allein mehr in Lähmungserscheinungen; erst bei Dosen über 0,5 mg/kg Ratte treten auch bei Percain allein die Krampferscheinungen mit auf. Da bei der 100%igen „Krampfdosis" von Percain mit Corbasil = 1 mg/kg schon einige Ratten zugrunde gingen, dürfte die minimale letale Dosis von Percain mit Corbasil ebenfalls wie beim Percain mit Adrenalin bei 1 mg/kg liegen.

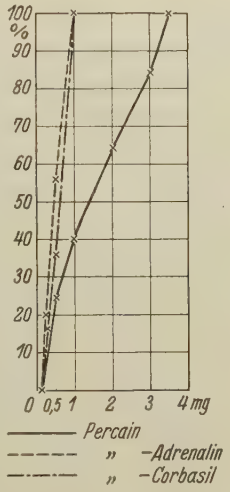


Abb. 2.

Um zu sehen, ob auch Corbasil bei letalen Dosen Lungenödem erzeugt, wurden Versuche mit Pantocain und Corbasil angesetzt. 3 mg Pantocain mit Corbasil 1 : 4000 pro kg Ratte waren letal. Die Tiere gingen bei Zusatz von Corbasil an Lungenödem zugrunde.

Versuche mit Ephedrin.

Um zu sehen, ob auch andere blutdrucksteigernde Mittel der Adrenalingruppe die Krampfwirkung der Lokalanästhetica steigern, wurden Versuche mit Ephedrin angestellt. Da es uns daran lag, zugleich zu entscheiden, ob die d-Form und die l-Form des Ephedrins sich in ihrer Wirkung unterscheiden, nahmen wir in diesem Falle nicht Novocain, sondern Cocain. Letzteres zeigte bei den Versuchen von Eichholtz und Hoppe die stärksten Ausschläge in der Giftigkeitssteigerung durch Adrenalin. Diese Versuche waren recht überraschend. Es konnte nämlich einwandfrei gezeigt werden, daß sowohl l-Ephedrin, wie d, l-Ephedrin und d-Ephedrin dieselbe Giftigkeitssteigerung zeigen. Dies steht im vollen Einklang mit den Ergebnissen von Kreitmair[5], der nachwies, daß l-Ephedrin und d, l-Ephedrin dieselbe Wirkung

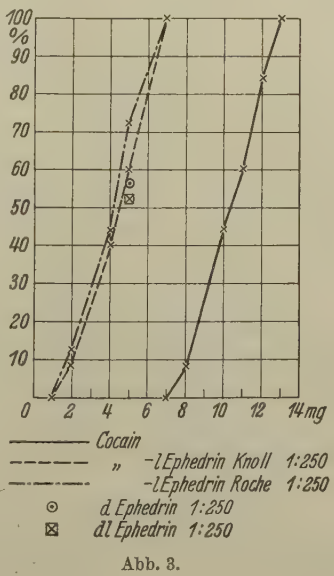


Abb. 3.

[5] Kreitmair, H.: Arch. f. exper. Path. **143**, 358 (1929).

zeigen. Im Gegensatz zu Schaumann[6], der die l-Form für stärker wirksam hält. Synthetisches l-Ephedrin Knoll verhält sich, wie zu erwarten, genau wie natürliches l-Ephedrin Roche. Die Abb. 3 zeigt die Giftigkeitssteigerung von natürlichem d, ψ-Cocainchlorhydrat mit natürlichem l-Ephedrin und synthetischem l-Ephedrin.

Aus der Abbildung geht hervor, daß natürliches l-Ephedrin Roche und synthetisches l-Ephedrin Knoll genau dieselbe Wirkung ausüben. Von d-Ephedrin und d, l-Ephedrin wurde nur jeweilig ein Punkt bestimmt, doch ist hierdurch schon zu ersehen, daß kein Unterschied zwischen diesen und l-Ephedrin besteht.

Versuche mit Natriumnitrit und Nitroglycerin.

Den blutdrucksteigernden Stoffen gegenüber, die sämtlich eine Steigerung der Giftwirkung zur Folge hatten, wurden nunmehr blutdrucksenkende Stoffe untersucht. Hier soll nur über die Nitritwirkung berichtet werden. Bekanntlich lindern Amylnitritdämpfe Cocainkrämpfe. Wir haben versucht, ob durch Natriumnitrit oder Nitroglycerin Novocainkrämpfe zu unterdrücken sind. Die Tiere wurden mit $^1/_5$ der letalen Dosis (2 mg/kg Ratte) subkutan verabfolgten Natriumnitrits bzw. Nitroglycerins (5 mg/kg) vorbereitet. Nach etwa 10 Minuten wurde das Lokalanästheticum intravenös gegeben. Aus der Abb. 1 sind die Werte zu ersehen. Man sieht, daß beide zwar geeignet sind, leichte Novocainkrämpfe zu schwächen, daß sie indessen bei schwereren Novocainkrämpfen nicht wirksam sind. Die Wirkung des Natriumnitrits ist etwas stärker als die des Nitroglycerins. Auch diese Versuche bestätigen die Regel, daß Veränderung des Blutdrucks die Krampfwirkung der Lokalanästhetica beeinflußt. Es bleibt die Frage offen, wie sich andere blutdrucksteigernde und blutdrucksenkende Stoffe verhalten und ob vom Standpunkt der Praxis aus gesehen auch krankhafte Blutdrucksteigerung oder auch Blutdrucksenkung die zentrale Wirkung der Lokalanästhetica zu beeinflussen vermag. Auf diese wichtige Frage sollte von der Klinik geachtet werden.

Versuche mit Adonidin.

Wir haben anschließend auch den Adonidineinfluß untersucht, der nach den Versuchen von Masslow[7] Cocainkrämpfe beim Kaninchen zu unterdrücken vermag. Adonidin ist wesentlich dadurch ausgezeichnet, daß es in der Digitalisgruppe, abgesehen von der Herzwirkung, eine besonders auffallende zentral lähmende Wirkung besitzt[8]. Daß zentral lähmende Stoffe zur Abschwächung von Cocainkrämpfen führen, ist durch

---

[6] Schaumann, O.: Arch. Pharm. **138**, 208 (1928). — [7] Masslow, M.: Arch. f. exper. Pharm. **111**, 114 (1926). — [8] Bechterew u. Penzner: Münch. med. Wschr. **1935**, S. 1106; Fromherz, K.: Ebenda **1928**, S. 818.

Versuche von Mosso[9] mit Äther, Chloroform und Chloralhydrat seit langem bekannt. Besonders wirksam ist nach Hofvendahl[10] die antagonistische Wirkung von Veronal, die besonders von Tatum und Collins[11] an Affen und anderen Versuchstieren bestätigt wurde. Diese vertragen nach Veronalvorbereitung die dreifach letale Cocaindosis. Auch bei unseren Versuchen konnten wir mit Adonidin (5 mg/kg) eine Milderung von Novocainkrämpfen erzielen, die sogar die der Nitrite übertraf, doch wurden ebenfalls schwere Novocainkrämpfe durch Adonidin nicht unterdrückt. Dies steht in Übereinstimmung mit Jung[12], der ebenfalls die Krampfstillung durch Adonidin bei Cocainkrämpfen feststellt, aber weiter beobachten konnte, daß letale Cocaindosen durch Adonidin nicht entgiftet werden. Jung stellte auch eine starke Steigerung der Oberflächenanästhesie des Cocains sowohl beim Kaninchen wie auch beim Menschen durch Adonidin fest. Bei unseren Rattenversuchen fanden wir als günstigste Dosis 5 mg/kg, die 10 Minuten vor dem Lokalanästheticum intravenös verabfolgt wurde. Höhere Dosen als 5 mg/kg erzeugten selbst Krämpfe. Diese Ergebnisse sind aus Abb. 1 zu ersehen.

Zusammenfassung.

1. Corbasil bewirkt ebenso wie Adrenalin eine Giftigkeitssteigerung des Novocains, wenn es bei weißen Ratten intravenös verabfolgt wird.

2. Adrenalin und Corbasil erhöhen bei intravenöser Injektion auch die Giftigkeit des Percains, die um 370% gesteigert wird, wenn man als Test die minimale Krampfdosis nimmt, und um 400% bei Bestimmung der letalen Dosis. Das entspricht etwa den Werten, die für Cocain vorliegen.

3. Ephedrin steigert in Dosen von 4 mg pro 100 g die Krampfwirkung des Cocains um 200—250%.

Setzt man zu Cocain die linksdrehende, rechtsdrehende oder racemische Form, sowie das synthetisch dargestellte l-Ephedrin der Firma Knoll, so ergeben sich keine Unterschiede.

4. Leichte Novocainkrämpfe werden von Natriumnitrit in Dosen von 2 mg pro 100 g, Nitroglycerin in Dosen von 5 mg pro 100 g abgeschwächt.

5. Adonidin verhindert den Ausbruch leichter Novocainkrämpfe. Schwere Krämpfe werden auch durch hohe Adonidindosen nicht unterdrückt.

---

[9] Mosso, U.: Arch. f. exper. Path. **23**, 153 (1887). — [10] Hofvendahl, A.: Z. f. Hals-, Nasen- u. Ohren-Heilkde. **1**, 233 (1922). — [11] Tatum, A. L. u. K. H. Collins: Arch. of intern. med. **38**, Nr. 3, 405 (1926). — [12] Jung: Z. f. Hals-, Nasen- u. Ohren-Heilkde. **18**, 267 (1927).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über Verstärkung der Lokalanästhesie durch Morphium.

Von

Werner Keil und Georg Hepp.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. VII. 1935.)

Der Weg der Naturwissenschaften beginnt mit Beobachtungen und qualitativen Feststellungen. Von hier aus erfolgt der erste Einbruch in das naturwissenschaftliche Problem. Indessen hat eine überwältigende Erfahrung gezeigt, daß man mit Beobachtungen und qualitativen Feststellungen oft in die Irre geht und daß diejenigen naturwissenschaftlichen Angaben im allgemeinen einen höheren Grad von Glaubwürdigkeit besitzen, die durch quantitative Methoden belegt sind.

Diesen Weg hat Weiss[1] eingeschlagen, indem er eine quantitative Methode zur Messung der Morphium-Novocainwirkung angab und indem er für seine Methode den Nachweis führte, daß sie es ermöglicht, unbekannte Dosen von Morphium mit einem genau bestimmten Fehler festzustellen. Dieses aber ist das vornehmste Merkmal einer quantitativen Methode.

In einer späteren Arbeit[2] wird nun mit einer Methode, deren Fehler unbekannt ist, die gleiche Frage Morphium-Novocain angeschnitten. Da die Angaben dieser Experimentalarbeit im Gegensatz zu unseren eigenen Erfahrungen standen, haben wir uns verpflichtet gefühlt, mit einer quantitativen Methode diese speziellen Fragen nachzuarbeiten.

Um die einzelnen lokalbetäubenden Stoffe vergleichen zu können, wurde zunächst die Wirkungsdauer der Cornealanästhesie bei den verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Die Bestimmung erfolgte mit der Regnierschen Methode[3]. Dabei wurde die Tabelle 1 erhalten.

Eine vollständige Anästhesie von 15—20 Minuten Dauer wurde daher von folgenden Mindestkonzentrationen erreicht:

Novocain	2%	Pantocain	$^1/_{50}$%
Tutocain	$^1/_2$%	Percain	$^1/_{500}$%
Cocain	$^1/_2$%		

An der Cornea beim Kaninchen gemessen, beträgt demnach der Wirkungswert der Lokalanästhesie mit ansteigender Wirkung

Novocain : Tutocain : Cocain : Pantocain : Percain =
1 : 4 : 4 : 100 : 1000

---

[1] Weiss, A.: Arch. f. exper. Path. **167**, 177 (1932). — [2] Killian, H. u. G. Schwörer: Ebenda **173**, 242 (1933). — [3] Regnier, J.: C. r. Acad. Sci. Paris **177**, 558 (1923).

Tabelle 1.

	Dauer der Anästhesie in Minuten									
	1/500 %	1/300 %	1/200 %	1/50 %	1/32 %	1/8 %	1/2 %	1 %	2 %	4 %
Novocain . . .									16 (8)	16 (8)
Tutocain . . .							14 (11)			
Pantocain . . .				19 (18)	21 (4)	36 (2)				
Cocain							15 (8)	19 (5)		
Percain	18,5 (4)	19 (3)	21 (5)							

Nach Meyer-Gottlieb[4] lautet das Wirkungsverhältnis von

Novocain : Tutocain : Cocain : Percain =
1 : 40 : 20 : 2000

als Durchschnittswert aus zahlreichen, oft voneinander stark abweichenden Bestimmungen verschiedener Untersucher.

Die auf diese Weise festgelegten Konzentrationen von gleichem Wirkungswert wurden nunmehr mit Morphin kombiniert, und zwar mit folgender Methode: Es erwies sich als günstig, die Weisssche Methode zu diesem Zwecke zu modifizieren. Hier erfolgt bekanntlich die Einträufelung der Novocainlösung ins Auge gleichzeitig mit der intravenösen Injektion des Morphiums. Demgegenüber ließen wir, wie vor uns W. Weiss[5], in den vorliegenden Versuchen die Novocainwirkung zunächst abklingen, bis der Summationsreiz 10—20 betrug, und injizierten nunmehr das Morphium.

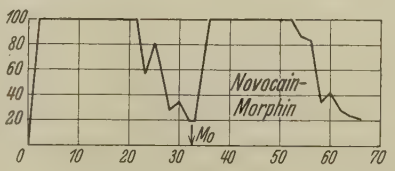


Abb. 1.

Hier ergaben sich in einem Versuch folgende Werte:

Tabelle 2. 5. I. 1935. Kanin: 11, 1. Gewicht: 2870 g.

Minuten	2	5	9	11	13	15	17	19	21	23	25
Anzahl der Reize	100	100	100	100	100	100	100	100	100	56	81
Minuten	27	28	30	32	33	34	36	38	40	42	44
Anzahl der Reize	48	29	34	19	Morphin	51	100	100	100	100	100
Minuten	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66
Anzahl der Reize	100	100	100	100	87	84	35	42	28	23	21

Dieses Ergebnis läßt sich in Form der obenstehenden Abbildung darstellen.

[4] Meyer, H. H. u. R. Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung, 8. Aufl., S. 108 (1933). — [5] Weiss, W.: Dissertation Heidelberg 1935.

Ergebnisse.

Wir stellten zunächst die untere Grenze der Morphinwirksamkeit fest. Auf Grund der Weissschen Versuche begannen wir mit 2 mg pro kg = 0,1 ccm einer 2%igen Morphiumlösung intravenös. Dabei stellte sich heraus, daß nur wenige Tiere auf derartige Dosen ansprechen. Die Werte sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Lokalanästhetica	Wirkung von 2 mg Morphium pro kg intravenös		
	Zahl der Tiere	Davon negativ	Dauer der vollständigen Anästhetica in Min.
Novocain 2 %	3	1	6
Tutocain $^1/_2$ %	3	3	1—3
Cocain $^1/_2$ %	5	2	1—7
Pantocain $^1/_{50}$ %	4	0	—
Percain $^1/_{500}$ %	4	4	5—7

Es ergibt sich, daß wir bei 0,1 ccm pro kg der 2%igen Morphiumlösung die untere wirksame Dosis sehen müssen.

Schon in diesen Vorversuchen ergab sich eine gewisse Sonderstellung des Percains, bei dem nicht nur sämtliche vier Tiere reagierten, sondern bei dem gleichzeitig die Anästhesie nicht weniger als 5 Minuten anhielt.

Auf Grund dieser Vorversuche verglichen wir nunmehr die Wirkung von 5 mg pro kg Morphium intravenös in 2%iger Lösung auf die abgelaufene Lokalanästhesie. Wir geben abgekürzt die Protokolle von vier Percainversuchen wieder, deren Durchschnittswerte zur Aufstellung der Percain-Morphinkurve geführt haben.

Tabelle 4.

Tier Nr.	Zeit nach Percain	Wirksamer Summationsreiz	Zeit nach Morphium 5 mg pro kg						
			1 Min.	2 Min.	60 Min.	70 Min.	75 Min.	80 Min.	85 Min.
9 r	23 25 27	32 45 8	100		100	100	100	100	57
11 r	36 38 40	38 31 17	100		100	64	72	48	25
10 r	36 39 41	36 29 17		100	100	90	100	79	76
11 l	30 32 34	46 32 20	100		100	100	100	100	81

Es ergab sich, daß die von uns angewandte Methode gleichmäßigere Resultate liefert, wenn man die Reaktion des einzelnen Tieres auf Morphium kennt. Denn nur am gleichen Tier läßt sich, wie schon Weiss feststellte, die unbekannte Morphiumdosis bestimmen, hier allerdings mit einem sehr geringen Fehler, so daß diese Methode sehr wohl zur Auswertung der schmerzstillenden Komponente unbekannter Präparate sich eignet, wie schon aus der Arbeit von A. Weiss und H. Schmidt[6] hervorgeht.

In den nachfolgenden Kurven (Abb. 2) haben wir darauf verzichtet, die reine Lokalanästhesie einzuzeichnen, es ist vielmehr der Augenblick der

[6] Schmidt, H.: Inaugural-Dissertation, Königsberg 1933.

Morphininjektion als Nullpunkt genommen und die Durchschnittswerte für 1, 2, 3, 5 usw. Minuten nach Morphininjektion berechnet worden. Die Zahl der für jedes Lokalanästheticum durchgeführten Versuche ist in Klammern in der Kurve eingetragen.

Aus der Kurve geht hervor, daß zwei Stoffe aus dem Üblichen herausfallen, nämlich Cocain und besonders Percain. Im Gegensatz zu der Arbeit von Killian und Schwörer[2] finden wir gerade bei diesen beiden Stoffen einen besonders starken und nachhaltigen Einfluß von Morphium. Während bei Novocain, Tutocain, Pantocain die Wirkung von Morphium nach 20—25 Minuten abzuklingen beginnt, dauert es bei Cocain nahezu 40 Minuten. Auch können wir uns von einem Unterschied zwischen Schleimhautanästhesie und Infiltrationsanästhesie nicht überzeugen. Das wenig oberflächenaktive Novocain steht, was die Morphinwirkung angeht, in einer Reihe mit dem Tutocain, und sogar mit dem Pantocain, dessen Oberflächenwirksamkeit in unseren Versuchen 25 mal stärker war als die des Cocains.

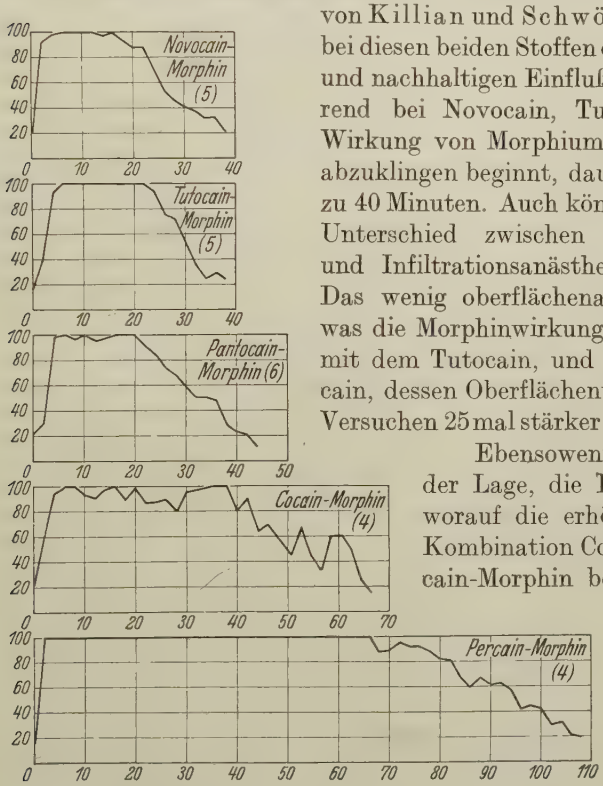


Abb. 2.

Ebensowenig sind wir indessen in der Lage, die Frage zu beantworten, worauf die erhöhte Wirksamkeit der Kombination Cocain-Morphin und Percain-Morphin beruht. Es liegt nahe anzunehmen, daß der sehr viel langsamere Abbau von Percain-Cocain die entscheidende Ursache darstellt, so daß die unterschwellige Percainwirkung während der ganzen Zeit gleichmäßig anhält. Es ist sogar möglich, daß der Abfall der Percain-Morphiumkurve nicht das Ende der unterschwelligen Percainwirkung, sondern das Ende der Morphiumwirkung bedeutet, da ungefähr gleichzeitig auch die Atemwirkung von Morphium zu Ende geht. Immerhin haben wir Novocain, Tutocain, Pantocain in dieser Hinsicht nicht vergleichend untersucht und können daher über ihre Wirkungsdauer nichts Sicheres aussagen.

Nach Fussgänger und Schaumann[7] verhält sich das Pantocain an der Kaninchencornea, besonders was die Dauer der Anästhesie betrifft, mehr als zehnmal wirksamer als Cocain. Percain soll auf Grund der Unter-

[7] Fussgänger, R. u. O. Schaumann: Arch f. exper. Path. **160**, 56 (1931).

suchungen von Lipschitz und Laubender[8] die Cocainwirkung um das 100fache übertreffen. Laubender und Ost[9] fanden dagegen, was die Dauer der Anästhesie angeht, daß das Percain nur zwei- bis dreimal stärker wirkt als Pantocain. Dem Cocain wieder spricht Fromherz[10] eine oberflächenanästhesierende Wirkung zu, die der des Novocains um das Vier- bis Achtfache überlegen ist, was wir durch unsere Versuche bestätigen können. Wagner[11] hat hauptsächlich das Tutocain untersucht und die in der Oberflächenanästhesie wirksame Konzentration des Tutocains viermal kleiner als die des Cocains gefunden.

Was nun die Verhältnisse am Menschen angeht, so können wir uns in dieser Hinsicht nur mit besonderer Zurückhaltung äußern. Wir haben Grund anzunehmen, daß eine Steigerung der Novocainwirksamkeit, die sich im Tierexperiment mit völliger Konstanz erzielen läßt, in Versuchen am Menschen nur unter ganz besonderen Bedingungen zum Ausdruck kommt. Es würde aber andererseits vom Standpunkt des Tierexperiments völlig unverständlich sein, wenn in der Klinik bei der Kombination Morphium-Percain nicht zum mindesten die gleiche Wirkung eintritt wie bei der Kombination Morphium-Novocain. Es wäre wünschenswert, wenn die Klinik diesen Punkt noch einmal besonders beachten würde, da ein abweichendes Verhalten vom Standpunkt der Theorie bei unseren heutigen Kenntnissen völlig unerklärlich sein würde. Handelt es sich im Grunde genommen bei der Morphium-Novocainwirkung nur darum, daß der aus der Peripherie kommende Summationsreiz, der durch die unterschwellige Novocainwirkung abgeschwächt ist, auf das durch Morphium gelähmte Schmerzzentrum trifft und hier ausgelöscht wird, während andererseits die normalen Summationsreize der Peripherie noch durchkommen. Das muß in gleicher Weise auch für Morphium-Percain zutreffen. Auch unsererseits werden hierzu Versuche am Menschen in Aussicht gestellt.

Zusammenfassung.

1. Es wurden an der Kaninchencornea mit Hilfe der Regnierschen Methode diejenigen Mindestkonzentrationen der einzelnen lokalbetäubenden Stoffe festgestellt, die eine totale Anästhesie für 15—20 Minuten zur Folge haben. Diese Mindestkonzentration beträgt für Novocain 2%, Tutocain $^1/_2$%, Cocain $^1/_2$%, Pantocain $^1/_{50}$%, Percain $^1/_{500}$%.

2. Nach Abklingen der lokalbetäubenden Wirkung tritt bei Injektion von 5 mg Morphium pro kg intravenös wieder totale Anästhesie ein. Diese hält bei Novocain, Tutocain, Pantocain 20—25 Minuten an, bei Cocain ungefähr 40 Minuten, bei Percain 70 Minuten.

3. Die angewandte Methode eignet sich für quantitative Bestimmung der analgetischen Wirkung.

[8] Lipschitz, W. u. W. Laubender: Klin. Wschr. **1929**, S. 1438; **1930**, S. 968. — [9] Laubender, W. u. W. Ost: Arch. f. exper. Path. **165**, 520 (1932). — [10] Fromherz, K.: Ebenda **93**, 76 (1922). — [11] Wagner, W.: Ebenda **109**, 73 (1925).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

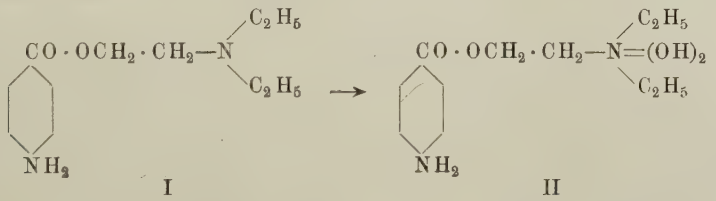
Über Novocainoxyd.

Von

Werner Keil.

(Eingegangen am 1. VII. 1935.)

Polonowsky[1] hat gezeigt, daß durch Überführen von Alkaloiden mit tertiärem Stickstoffatom in ihr N-Oxydderivat eine weitgehende Entgiftung auftritt. Er nennt diese neuen Derivate Genalkaloide. Unter diesen scheinen die des Atropins und des Skopolamins eine therapeutische Bedeutung zu besitzen, während Genomorphin nach früheren Untersuchungen[2] keine günstigeren Eigenschaften gegenüber dem Morphin zeigt. Ich habe nun versucht, durch Umwandlung von Novocain (I) in Novocainoxyd (II) ebenfalls eine Entgiftung zu erzielen. Das gewonnene Novocainoxyd bietet als vorauszusehenden Vorteil eine gute Wasserlöslichkeit der freien Base.



Darstellung von Novocainoxyd.

Frisch dargestelltes freies Novocain (12 g) wird mit einer Lösung von 10 ccm Perhydrol in 25 ccm Wasser übergossen. Nach 48stündigem Stehen filtriert man von wenig unverbrauchtem Novocain ab. Man fällt nun mit alkoholischer Pikrinsäure das Novocainoxyd als Pikrat aus. Es wird aus heißem Wasser umkristallisiert.

2600 mg Substanz geben 0,333 ccm N (764 mm, 12°).

$C_{18}H_{25}N_5O_{11}$ (487,2). Ber.: N 14,93%, gef.: N 15,06%.

Das Novocainpikrat bildet in kaltem Wasser sehr schwerlösliche Kristalle vom Fp. 172°. Ein Mischschmelzpunkt mit Novocainpikrat zeigte 135°, während reines Novocainpikrat bei 142° schmilzt.

Zur Darstellung der freien Base wird das Pikrat mit 50%iger Schwefelsäure angerieben; die Pikrinsäure wird mit Chloroform entfernt. Die Schwefelsäure wird dann mit Bariumhydroxyd, der Überschuß an Barium

[1] Polonowsky, M.: J. Pharmacie VIII, **11**, 385 (1930). — [2] Keil, W., H. Schmidt u. A. Günther: Dtsch. med. Wschr. **59**, 959 (1933).

durch Kohlensäure in üblicher Weise entfernt. Die erhaltene Lösung von Novocainoxydhydrat wird im Vakuum eingedampft. Der hinterbleibende Sirup kristallisiert beim Anreiben mit Aceton. Die Novocainoxydhydratkristalle werden über Chlorcalcium in der Kälte getrocknet.

4,730 mg Substanz geben 0,431 ccm N (764 mm, 22°).

$C_{12}H_{22}N_2O_4$ (258,2). Ber.: 10,85% N, gef.: 10,60% N.

Das Novocainoxydhydrat bildet farblose, in Wasser leicht lösliche, an der Luft nicht zerfließliche Kristalle. Es ist im Äther und in Chloroform sehr wenig löslich. In Aceton schwer löslich, leichter löslich in wässerigem Aceton. Bei längerem Stehen am Licht färbt es sich leicht bräunlich.

Pharmakologische Untersuchung des Novocainoxydhydrats.

Im Regnierschen Augenreizversuch zeigte eine 4%ige Lösung von Novocainoxydhydrat etwa die gleiche Stärke wie eine 2%ige Novocainhydratlösung.

11^{10}	12	14	16	18	20	22
1 ccm 4%ige Novocainoxydlösung . .	100	100	100	100	52	54
11^{40}	42		46	—	50	52
2%ige Novocainhydratchloridlösung .	100	—	100	—	100	61

Eine 2%ige Novocainoxydhydratlösung bewirkte nur eine ganz kurz andauernde Anästhesie.

Im Quaddelversuch am Menschen zeigte erst eine $^1/_2$%ige Lösung von Novocainoxydhydrat eine Anästhesie von 2 Minuten, während bereits eine $^1/_8$%ige Novocainchlorhydratlösung die gleiche (2—3 Minuten) Anästhesie ergab. Daraus läßt sich folgern, daß dem Novocainoxydhydrat eine etwa $^1/_4$ so starke Wirkung zukommt wie dem Novocainchlorhydrat.

Was die Toxizität anbelangt, so waren 160 mg Novocainoxydhydrat pro kg Kaninchen ohne Wirkung. Erst höhere Dosen erzeugen Krämpfe. Für das Kaninchen ist also auf jeden Fall eine Vergrößerung der therapeutischen Breite zu beobachten.

Andere Lokalanästhetica, wie z. B. Pantocain lassen sich ebenfalls in ihre N-Oxydderivate überführen, doch bereitet ihre Reindarstellung viel größere Schwierigkeiten.

Zusammenfassung.

1. Novocainoxydhydrat wurde aus Novocain und Wasserstoffhyperoxyd in reinem Zustande dargestellt.

2. Novocainoxydhydrat wirkt am Kaninchenauge halb so stark wie Novocainhydrochlorid, beim Menschen im Quaddelversuch nur etwa $^1/_4$ so stark wie Novocainhydrochlorid.

Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel (Direktor: Prof. Dr. Gerlach), dem Pharmakologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. S. Janssen) und der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Rehn) der Universität Freiburg i. Br..

Der thyreotrope Wirkstoffgehalt der menschlichen Hypophyse.

Von

Reinhard Müller, Hermann Eitel, Arnold Loeser.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 4. VIII. 1935.)

Einleitung.

Den zahlreichen Untersuchungen über die Wirkungen des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens und seine Bedeutung für den Organismus stehen nur wenige gegenüber, die sich mit der mengenmäßigen Bestimmung dieses Inkretes in der Hypophyse befassen. Danach ist sein Gehalt bei einzelnen Tierarten sehr verschieden[1] und nimmt nach den Angaben Loebs[2] und Loesers[3] in der Reihenfolge Maus, Ratte, Kaninchen, Katze, Vogel, Meerschweinchen bzw. Schwein, Rind, Pferd ab. Die gleichzeitige morphologische Untersuchung der Schilddrüsen ließ außerdem noch konstante Beziehungen zwischen Wirkstoffgehalt des Vorderlappens und Schilddrüsentätigkeit erkennen. Immer entspricht einer Ruhedrüse ein geringer, einer tätigen dagegen ein erhöhter Inkretgehalt der Hypophyse. Weiter konnte man feststellen, daß die Ansprechbarkeit der Schilddrüse auf thyreotropes Hormon dem thyreotropen Wirkstoffgehalt des Vorderlappens umgekehrt proportional ist, d. h. je größer der Gehalt an thyreotropem Hormon in der Hypophyse ist, desto mehr Hormon muß zugeführt werden, um die Schilddrüse zu verändern[4].

Die im Tierversuch nachgewiesene funktionelle Zusammengehörigkeit zwischen Hypophyse und Schilddrüse ist bisher für den menschlichen Organismus nur insoweit bekannt, als sie anatomisch faßbar ist. Histologische Veränderungen lassen sich bei jeder Art von Schilddrüsenerkrankung nachweisen[5]. Durch ihre Mannigfaltigkeit und ihr wechseln-

---

[1] Oehme, Paal u. Kleine: Klin. Wschr. **1932**, S. 1449—1451; Junkmann u. Schoeller: Ebenda, S. 1176—1177. — [2] Loeb: Ebenda, S. 2156. — [3] Loeser: Arch. f. exper. Path. **176**, 702 (1934). — [4] Loeb: Klin. Wschr. **1932**, S. 2156; Collip: Ann. int. Med. **8**, 10—13 (1934); zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. **83**. 600 (1935). — [5] Berblinger: Handbuch der inneren Sekretion **1**, 925—928 (1932).

des Auftreten wird die Deutung dieser Bilder aber sehr erschwert. Dazu kommt noch, daß sich zum Teil die gleichen Veränderungen auch bei anderen Erkrankungen (Carcinom, Sarkom u. a.) beobachten lassen[6]. Endlich ist zu berücksichtigen, daß wir bisher nicht imstande sind, den jeweiligen Funktionszustand der Hypophyse aus ihrem anatomischen Bild zu erkennen, wie dies für die Schilddrüse zutrifft.

Die vorstehenden Darlegungen zeigen eindeutig, daß die alleinige anatomische Untersuchung die Kenntnis funktioneller Wechselbeziehungen zwischen endokrinen Drüsen nur beschränkt fördern kann. Es müssen deshalb zu ihrer Vervollständigung immer auch funktionelle und chemische Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

Da über das Vorkommen von thyreotropem Hormon in der menschlichen Hypophyse keine Angaben bestehen, haben wir versucht, den Gehalt dieser Drüse an schilddrüsenwirksamem Inkret zu bestimmen.

Methodik.

Zum Nachweis des thyreotropen Wirkstoffgehalts wurden die bei der Sektion entnommenen Hypophysen* (Vorder- und Hinterlappen) nach sorgfältiger Entfernung anhaftender Gewebsteile mit der Schere zerkleinert, gewogen und in 25 ccm wasserfreies Aceton gebracht. Das Aceton wurde nach 12 Stunden gewechselt, nach weiteren 12 Stunden abfiltriert, die Drüse über Phosphorpentoxyd getrocknet, gewogen und in einem kleinen Achatmörser zu einem feinen Pulver verrieben. Dieses Trockenpulver, das sich unbegrenzt lange halten läßt, verwandten wir zur Auswertung. Da die Hypophysengewichte sehr verschieden sind, haben wir, um vergleichbare Werte zu erhalten, den Hormongehalt immer in der gleichen Menge Trockengut (30 mg) bestimmt. Zu diesem Zweck injizierten wir einem jungen 150—200 g schweren Meerschweinchen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen täglich je 15 mg Hypophysenpulver, das in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert war, in die Bauchhöhle. Am 3. Tage töteten wir die Tiere und entnahmen die Schilddrüsen zur histologischen Untersuchung. In einer Reihe von Fällen erfolgte die Bestimmung in der Gesamthypophyse, nachdem durch Sieben aus ihrem Trockenpulver auch das Stützgewebe der Drüse entfernt war (Tabelle 2).

Zur Auswertung der jeweils wirksamen Hormonmengen verglichen wir die gefundenen Schilddrüsenveränderungen mit solchen, die wir durch zweimalige Injektion von bekannten Mengen thyreotropen Hormons (Gesamtmenge: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 MsE) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erhalten hatten. Dadurch ist es möglich, den Inkretgehalt der menschlichen Hypophyse in MsE. (= Meerschweincheneinheiten[7]) auszudrücken.

* Für die Überlassung der Hypophysen sprechen wir auch an dieser Stelle Herrn Prof. Gerlach und Herrn Geheimrat Aschoff unseren besten Dank aus.

[6] Berblinger: Handbuch der inneren Sekretion **1**, S. 933 (1932). — [7] Junkmann u. Schoeller: Klin. Wschr. **1932**, S. 1176—1177.

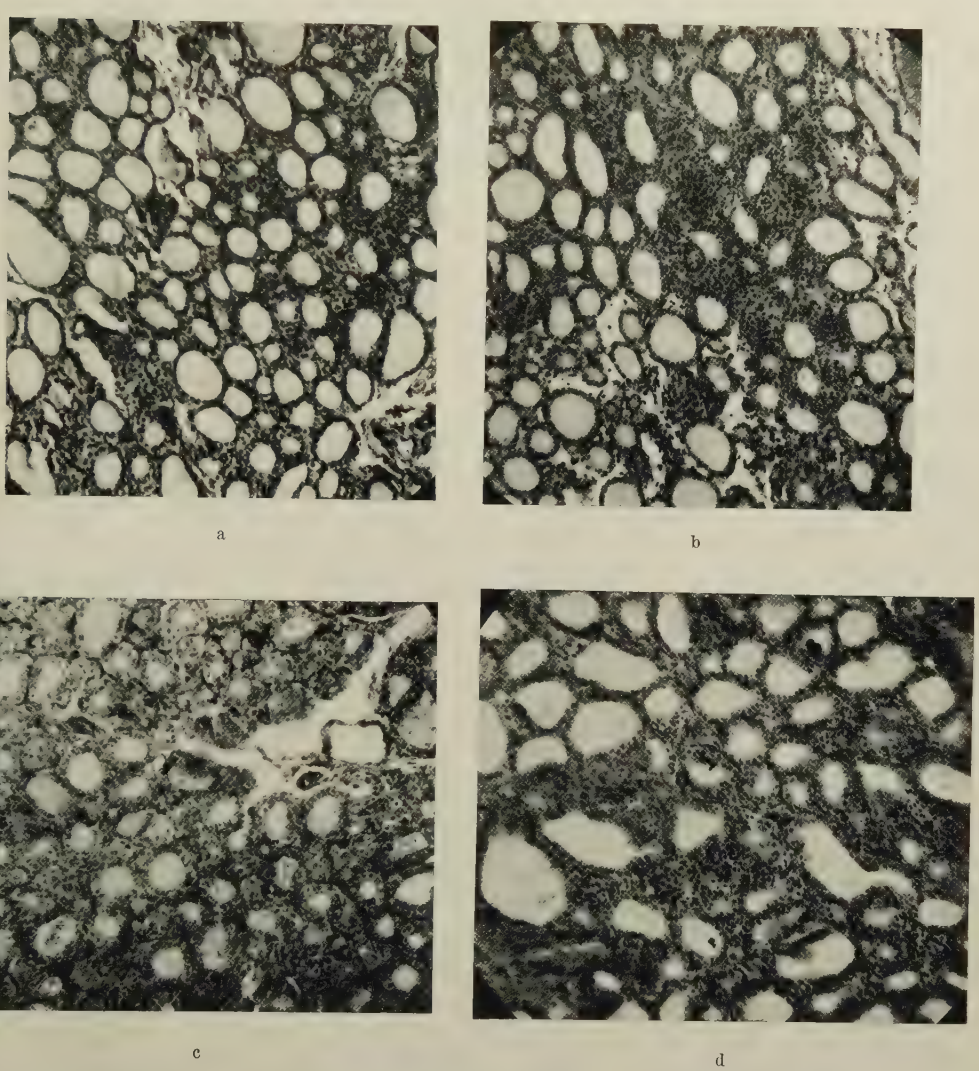


Abb. 1. Die verschiedenen Stärken der Schilddrüsenveränderungen nach Injektion von 30 mg Hypophysentrockenpulver. (Vergr. 120.) a = 5 MsE.; b = 10 MsE.; c = 20 MsE.; d = 30 MsE.

Der thyreotrope Wirkstoffgehalt der Hypophyse.

Die Schwierigkeit, die bei jeder Hormonbestimmung in Organen zu berücksichtigen ist, besteht in der schnellen Abnahme ihres Wirkstoffgehaltes. So ist bekannt, daß das thyreotrope Hormon bei Gegenwart von Feuchtigkeit oder in wässeriger Lösung bald unwirksam wird, und daß dieser Wirksamkeitsverlust abhängig ist von der Wasserstoffionen-

Tabelle 1. Bestimmung des thyreotropen Wirkstoff

Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomischer Befund	Todesursache	Sektions-Nr.
			Män
Autounfall	Multiple Frakturen, Gehirnkontusionen	Gehirnkontusion	367
Unfall	Multiple Frakturen und Blutungen, Gehirnkontusion, Verblutung	Verblutung	351
Spondylitis tuberculosa	Phtise	Gefäßarrosion durch Senkungsabszeß	167
Doppelseitige Lungentuberkulose	Chronische Lungentuberkulose	Peritonitis tuberculosa	124
Pneumonie, Bronchopneumonie, Pleuritis	Pneumonie, eitrige Pleuritis	Pneumonie	348
Doppelseitige Lungentuberkulose	Lungentuberkulose	Weitgehende Lungenzerstörung, Darmtuberkulose	125
Grippepneumonie	Bronchopneumonie, Pleuritis	Bronchopneumonie	375
Urämie, Apoplexie	Maligne Nephrosklerose, frische zentrale Apoplexie in der Brückenhaube und Durchbruch in den 4. Ventrikel	Hämatocephalus internus	308
Periphere Kreislaufschwäche	Tubuläre Nephrose, Nierenschrumpfung, Urämie, Myodegeneratio cordis	Urämie	381
Magenblutung nach Operation	Verblutung in Magen-Darmkanal aus Magenulcus	Verblutung	288
Pleuritis	Pneumonie	Kreislaufschwäche	181
Infizierter Operationsstumpf	Infizierter Operationsstumpf	Allgemeininfektion	203
Mitralstenose und Insuffizienz, Bronchopneumonie	Rekurrierende Endocarditis der Mitralis	Herzinsuffizienz	85
Herzschlag	Atherosklerose der Coronarien, Nekrosen im Herzmuskel	Tod im Anfall von Angina pectoris	188
Veronalvergiftung, eitrige Bronchitis	Doppelseitiges putrides Lungengangrän	Pleuraempyem	280
Lungentuberkulose, Pneumonie	Lungentuberkulose, Pneumonie	Kreislaufschwäche	170

gehalts von 30 mg Trockenhypophyse in MsE.

Zeit der Sektion in Std. nach dem Tode	Alter	Länge in cm	Gewicht in kg	Gewicht der Schilddrüse in g	Schilddrüsenbefund	Gewicht der Gesamthypophyse in g		Thyreotroper Wirkstoffgehalt von 30 mg Trockenhypophyse in MsE.
						frisch	trocken	
liche								
3	6	112,7	15,8	8	Mikrofollikulärer Aufbau	0,143	0,032	5—10
5	18	175,4	61,6	27,5	Makrofollikulärer Aufbau	0,354	0,056	5—10
12	22	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,470	0,073	10—20
33	23	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,486	0,081	20—30
15	23	160,7	51,7	62	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,424	0,064	10—20
19	34	—	—	—	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,344	0,070	20—30
15	34	169,3	54	62	Struma nodosa colloides, mikro- et makrofollikularis	0,484	0,059	10—20
14	34	166,2	54,5	42	Makrofollikulärer Aufbau	0,350	0,040	5—10
18	36	166,3	62,2	20	Regelrechte Follikelgröße	0,374	0,039	20
7	37	172,5	56,7	68,5	Makrofollikulärer Bau mit kleinen Knotenbildungen	0,391	0,054	5—10
4	40	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,512	0,090	10—20
13	42	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,433	0,080	10—20
10	45	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,393	0,070	5
38	47	—	—	—	Mikro- und makrofollikuläre Kolloidstruma	0,380	0,065	10
32	48	162,5	71,5	46,5	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,392	0,031	5
18	51	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,516	0,085	20—30

Tabelle

Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomischer Befund	Todesursache	Sektions-Nr.
Vergiftung, beginnende Pneumonie	Chronische Gastritis, beginnende Aspirationspneumonie	Metavergiftung	285
Larynx-Carcinom	Carcinom des Sinus piriformis	Aspirationspneumonie	163
Pneumonie, Allgemeininfektion	Lobäre Pneumonie	Pericarditis	120
Diabetes, infiziertes Hämatom, Urämie, Pneumonie	Fettdurchwachsung des Pankreas, Phlegmone des rechten Oberschenkels, Septicopyämische Nierenabszesse	Allgemeine Sepsis	138
Hypertrophische Leberzirrhose, Ascites, Zustand nach Talmascher Operation	Laennecsche Leberzirrhose, Ascites, Paralytischer Ileus	Paralytischer Ileus	447
Grippepneumonie, Allgemeininfektion	Grippeinfektion	Pneumonie	178
Coronarsklerose, Herzinfarkt	Coronarsklerose	Akuter Herztod	270
Nephrosklerose, Urämie, Herzinsuffizienz, Bronchopneumonie	Oesophaguscarcinom, konzentrische Herzhypertrophie, Schrumpfniere und chronische Glomerulonephritis	Urämie	378
Schädelfraktur	Schädelbasisfraktur	Schädelbasisfraktur	94
Allgemeininfektion, Pyelonephritis	Pyelonephritis	Bronchopneumonie	87
Degenerative Psychose	Arteriosklerose	Aspirationspneumonie	164
Arteriosklerose, Hemiplegie, Lungenembolie	Arteriosklerose, Schenkelvenenthrombose	Lungenembolie	114
Chronische Cystitis und Nephritis, Prostatahypertrophie	Bronchopneumonie, chronisch-rezidivierende Endocarditis, Prostatahypertrophie	Bronchopneumonie	461
Bronchopneumonie, Allgemeine Arteriosklerose	Pneumonie	Herzinsuffizienz	162
Multiple Rippenfrakturen, Pleuraempyem, Herzinsuffizienz	Pleuraempyem, Multiple Rippenfrakturen, vor 4 Jahren operiertes Magencarcinom ohne Rezidiv	Empyem der Pleura	290
Carcinom des Rachens	Carcinom des harten Gaumens, Kachexie, Pneumonie	Pneumonie	462
Apoplexie, Kopfverletzung, Phlegmone der Kopfschwarte, Erysipel, Bronchopneumonie	Sepsis nach Erysipel der Kopfschwarte, Pachymeningitis hämorrhagica interna	Sepsis	367
Cystopyelitis	Lymphogranulomatose	Pneumonie	166
Multiple Rippenfrakturen, Eitrige Bronchitis	Multiple Rippenfrakturen, Myodegeneratio cordis	Herzinsuffizienz	294
Arteriosklerose, Marasmus senile	Allgemeine Arteriosklerose	Pneumonie	78

(Fortsetzung).

Zeit der Sektion in Std. nach dem Tode	Alter	Länge in cm	Gewicht in kg	Gewicht der Schilddrüse in g	Schilddrüsenbefund	Gewicht der Gesamthypophyse in g		Thyreotroper Wirkstoffgehalt von 30 mg Trockenhypophyse in MsE.
						frisch	trocken	
10	53	166,4	57,6	19	Mikrofollikulärer Aufbau	0,402	0,048	5—10
20	56	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,424	0,066	5—10
13	56		—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,493	0,083	10
20	57	176,8	73,9	38	Mikrofollikulärer Aufbau, vereinzelte Kolloidknoten	0,422	0,0395	20
6	58	179,6	79,4	31,5	Makrofollikulärer Aufbau	0,266	0,041	5
9	58	—	—		—	0,484	0,090	5—10
2	61	172	71,4	18	Regelrechter Follikelbau	0,433	0,065	5
13	62	173,7	51	44	Mikro- und makrofollikulärer Aufbau	0,316	0,048	5 -10
18	61	—	—	-	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,514	0,086	5
9	63	—	—	—	Makro- und mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,422	0,065	10—20
37	66			-	Hyaliner Knotenkropf	0,358	0,086	30
21	66	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,446	0,090	10
17	66	164,6	60	37	Makrofollikulärer Aufbau	0,210	0,032	5—10
16	68	—	—	-	Parenchymatöser Knotenkropf	0,854	0,137	10
2	69	166,8	52,6	47,5	Makrofollikulärer Aufbau	0,283	0,031	20
11	70	173,6	44,1	21,5	Bindegewebsreiche mikrofollikuläre Drüse	0,376	0,041	10
16	72	179	69	56	Mikro- und makrofollikulärer Aufbau	0,301	0,038	5
22	72	—	—	—	—	0,474	0,075	10—20
16	75	169,7	69,9	49	Makro- und mikrofollikulärer Aufbau	0,265	0,031	10
36	80	—	—	—	Hyalinisierter Knotenkropf	0,329	0,060	10

Tabelle

Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomischer Befund	Todesursache	Sektions-Nr.
			We
Chorea minor, Lungentuberkulose	Akute Tracheobronchitis	Pneumonie	8(
Sepsis puerperalis	Putride Endometritis puerperalis bei Uterus bicornis. Putride Lungeninfarkte, septischer Ikterus, eitrige Pleuritis, Cyste des Hypophysenmittellappens	Sepsis puerperalis	34
Sepsis nach Otitis und Mastoiditis acuta	Septische Allgemeininfektion	Sepsis	33
Status nach Bruchoperation, Lungenembolie	Lungenembolie	Lungenembolie	271
Lungentuberkulose	Tuberkulose der linken Lunge, Allgemeine Miliartuberkulose	Dilatation des rechten Herzens	11
Pneumococcenempyem, Sepsis, Multiple metastatische Abszesse	Pleuraempyem und Pleuraabszesse, Perikarditis	Empyem	384
Gallenblasencarcinom, Peritonitis	Gallenblasencarcinom, gallige Peritonitis	Gallige Peritonitis	156
Otogene Meningitis	Otogene, eitrige Meningitis, septische Allgemeininfektion	Eitrige Meningitis	101
Rachen- und Larynx-Diphtherie	Diphtherie der oberen Luftwege	Toxische Herzlähmung	340
Gallenblasencarcinom	Choledochuscarcinom	Icterus gravis	116
Magencarcinom, Kachexie, Herzinsuffizienz	Scirrhus des Pylorus, Peritonitis	Peritonitis	358
Carcinom des Uterus und der Scheide	Carcinose der Beckenorgane, Kachexie	Krebskachexie	352
Fragliches Magencarcinom	Pankreascarcinom	Lungenembolie	185
Plötzlicher Tod, Herpes zoster	Lungenembolie, chronische Endocarditis, Cystitis, Herpes zoster	Lungenembolie	364
Herzinsuffizienz	Hypertonie	Bronchopneumonie	119
Hochgradige cerebrale Arteriosklerose	Cerebrale Arteriosklerose	Pneumonie	171
Arteriosklerose	Oesophaguscarcinom, Coronarsklerose, Herzinsuffizienz, Allgemeine Gefäßsklerose, chronische Cystitis, Arthritis deformans	Herzinsuffizienz	396
Herzinsuffizienz	Vitium cordis, Dilatation und Hypertrophie der Mitralis, Carcinomatös entarteter Cervixpolyp	Herzinsuffizienz	295

(Fortsetzung).

Zeit der Sektion in Std. nach dem Tode	Alter	Länge in cm	Gewicht in kg	Gewicht der Schilddrüse in g	Schilddrüsenbefund	Gewicht der Gesamthypophyse in g		Thyreotroper Wirkstoffgehalt von 30 mg Trockenhypophyse in MsE.
						frisch	trocken	
liche								
12	5			—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,245	0,043	20
15	25	171,8	52,6	58	Struma nodosa colloides makrofollicularis	0,677	0,079	10—20
13	26	153,7	59,8	29	Makrofollikulärer Aufbau	0,469	0,074	20
4	32	168,5	57,3	28	Regelrechter Aufbau	—	0,090	5
14	35	156,3	33,7	29,5	Vorwiegend mikrofollikulärer Aufbau	0,909	0,172	10—20
2	41	162	42,6	32	Makrofollikulärer Aufbau, vereinzelte Kolloidknoten	0,356	0,063	5—10
9	47				Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,596	0,093	5—10
35	51	159,7	65,4	234	Struma colloides cystica, fibrosa, makrofollicularis	0,485	0,070	5—10
34	52	140	38	51	Struma nodosa colloides cystica fibrosa makro- et mikrofollikularis	0,315	0,038	20
15	58	—	—	—	Adenomknoten	0,554	0,109	5
7	60	150	38,5	24	Kolloidknoten bei makrofollikulärem Aufbau	0,441	0,047	10
44	65	161	42,6	70	Struma nodosa cystica fibrosa mikro- et makrofollicularis	0,287	0,034	5
22	65	—		—	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,567	0,094	20—30
8	67	159	46,6	47	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,375	0,056	10
14	75	—	—	—	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,434	0,070	5
?	76	—	—	—	Mikro- und makrofollikuläre Kolloidstruma	0,735	0,140	5
17	78	158,3	63,5	73	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,393	0,049	5—10
8	87	149,2	68,0	74	Struma nodosa calcificans fibrosa makrofollikularis	0,344	0,048	10

Tabelle 2. Bestimmung des thyreotropen Wirkstoffgehalts von getroc

Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomischer Befund	Todesursache	Sek tions Nr.
			Män
Cavernöse Lungentbc., Pleuritis, Kehlkopftuberkulose, Darmtuberkulose	Cavernöse Tuberkulose beider Lungen, Kehlkopftbc., Miliartbc. der Leber, Kachexie	Herzinsuffizienz	140
Cavernöse Lungentbc., Myodegeneratio cordis	Lungen- und Dickdarmtuberkulose. Cholelithiasis	Tuberkulose	350
Chronisch-eitrige Bronchitis, Emphysem, Asthma bronchiale et cardiale	Lungenemphysem, Herzhypertrophie, Arteriosklerose der Nieren, abszeßförmiges Restempyem, kretinoider Habitus	Herzinsuffizienz	98
Cavernöse Lungentbc., Myodegeneratio cordis Darmtbc.	Schwerste, vorwiegend chronische Lungentuberkulose	Tuberkulose	332
Doppelseitige Lungentuberkulose. Arteriosklerose, Hypertonie, Myodegeneratio cordis, Darmblutung	Lungentuberkulose	Tuberkulose	317
Oesophaguscarcinom	Oesophaguscarcinom, Pleuraempyem, Kachexie	Pleuraempyem	151
Tracheotomie, Pneumonie	Empyem der rechten Brusthöhle, Carcinom des Sinus piriformis, Metastasen, Prostatahypertrophie	Empyem	286
Bronchopneumonie, Myodegeneratio cordis, Lungenödem	Kruppöse Pneumonie	Pneumonie	309
Pigmentzirrhose	Stauungsikterus, Carcinom der Vaterschen Papille, beginnende biliäre Zirrhose	Cholämie	383
Herzinsuffizienz, Lungenemphysem, Stauungsbronchitis, ausgedehnte Ödeme	Hypertrophie und Dilatation des Herzens, Coronarsklerose	Herzinsuffizienz	276
Herniotomie, Peritonitis, Herzlähmung, senile Demenz	Peritonitis bei paralytischem Ileus im Anschluß an Dünndarmperforation, Herniotomie, Bronchopneumonie, Coronarsklerose	Paralytischer Ileus	287
Schädelbasisfraktur, Commotio cerebri, Herzdilatation	Schädelbasisfraktur, epidurales und intradurales Hämatom, Kontusionsblutungen, Leberzirrhose	Epidurales und intradurales Hämatom	452
Myodegeneratio cordis, Tumor des linken Hodens, Tumor in abdomine	Urogenital- und Lungentuberkulose	Tuberkulose	353
Ileus nach incarcerierter Leistenhernie, Herzinsuffizienz	Paralytischer Ileus, Peritonitis, alte Endocartitis	Peritonitis	357
Myodegeneratio cordis, Nephrosklerose, Tumor in abdomine	Herzaneurysma mit frischem Infarkt, Coronarsklerose, Obliteration des Herzbeutels	Herzaneurysma	392
Bronchopneumonie	Bronchopneumonie, Coronarsklerose, Stauungsorgane	Herzinsuffizienz	363

neten Hypophysen nach Entfernung des Stützgewebes in MsE.

Zeit der Sektion in Std. nach dem Tode	Alter	Länge in cm	Gewicht in kg	Gewicht der Schilddrüse in g	Schilddrüsenbefund	Gewicht der Gesamthypophyse in g		Thyreotroper Wirkstoffgehalt der Gesamthypophyse in MsE
						frisch	trocken	
iche								
6	31	174,5	29,9	25	Regelrechter Follikelbau	0,210	0,016	20 - 30
8	55	177,5	46,2	50	Struma nodosa colloides hämorrhagica mikrofollikularis	0,388	0,029	10 – 20
27	57	156,8	51,8	121	Struma magna, colloides, cystica fibrosa makro et mikrofollikularis	0,149	0,145	10 - 20
22	57	172,5	44	38	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,297	0,023	5
36	60	162,5	43,6	25	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,243	0,020	10—20
18	62	167,1	44,2	32,5	Regelrechter Follikelbau, vereinzelte Adenomknoten	0,390	0,022	5—10
11	63	178,3	86,3	30	Mikro- und Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,146	0,013	10—20
15	67	173	73,6	50	Mikro- und makrofollikuläre Kolloidstruma	0,234	0,028	20
18	67	165,9	66,2	50	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,258	0,009	5—10
18	69	161,6	71	86,5	Struma nodosa colloides, regelrechte Follikelgröße	0,271	0,013	5
9	72	163	62,3	49	Mikro- und makrofollikuläre Kolloidstruma	0,249	0,015	20
31	73	171,2	88,4	—	Regelrechter Follikelbau	—	0,028	10
39	76	159,8	47	59	Mikrofollikuläre Kolloidstruma	0,285	0,022	5
9	79	162	65,6	117	Struma nodosa colloides, cystica	0,205	0,028	20
9	84	152	34	33	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,217	0,026	10
12	85	163,8	50,7	111	Struma nodosa colloides cystica	0,121	0,015	10

Tabelle

Klinische Diagnose	Pathologisch-anatomischer Befund	Todesursache	Se tior N
			We
Sepsis, Pyelocystitis, Myodegeneratio cordis, Asthma bronchiale	Aufsteigende Cystopyelitis, allgemeine Sepsis, Endocarditis	Allgemeine Sepsis	28
Lymphatische Leukämie, Subileus	Kotige Peritonitis nach Dünndarmperforation einer eingeklemmten Inguinalhernie, Ileus, lymphatische Leukämie	Peritonitis	36
Apoplexia cerebri, Bronchopneumonie, Nephrosklerose, Pseudobulbärparalyse	Alte Embolie der Lungenschlagader, Coronarsklerose, Cysten im Cerebrum	Herzinsuffizienz	31
Myodegeneratio cordis, Herzinsuffizienz, eitrige Bronchitis, subakute Bronchopneumonie	Stauungsorgane, Fettdurchwachsung des Herzmuskels, chronische Cystitis	Herzinsuffizienz	30
Cholezystitis	Nekrotisierende Cholecystitis, aufsteigende Cholangitis, chronische Cystitis	Cholecystitis	30

konzentration des Lösungsmittels und der Zeit der Aufbewahrung[8]. Obwohl diese bei dem vorliegenden Sektionsmaterial naturgemäß sehr verschieden ist (2—44 Stunden) und man mit der Möglichkeit eines Hormonverlustes hier in besonderem Maße zu rechnen hatte, ließen sich nennenswerte Abweichungen nicht feststellen.

Der gefundene Hormongehalt von 74 menschlichen Hypophysen ist in den vorstehenden Tabellen 1 und 2, die außerdem den histologischen Schilddrüsenbefund, die klinische Diagnose, den pathologisch-anatomischen Befund, sowie Alter und Geschlecht enthalten, übersichtlich zusammengestellt.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß die menschliche Hypophyse ebenso wie die tierische thyreotropes Hormon enthält. Eine bestimmte Abhängigkeit von Alter und Geschlecht ist dabei nicht nachweisbar. Dagegen ist der hohe Hormongehalt bei gewissen Erkrankungen (Tuberkulose und andere Infektionskrankheiten) auffallend. Eindeutige Beziehungen zwischen Hormongehalt der Hypophyse und morphologischem Bilde der Schilddrüse konnten wir nicht beobachten. In den meisten Fällen handelte es sich um leicht kropfig entartete Drüsen vom Typ der makrofollikulären Kolloidstruma; dagegen hatten wir keine Gelegenheit, einen Morbus Basedow zu untersuchen.

[8] Loeser: Arch. f. exper. Path. **176**, 700 (1934).

(Fortsetzung).

Zeit der Sektion in Std. nach dem Tode	Alter	Länge in cm	Gewicht in kg	Gewicht der Schilddrüse in g	Schilddrüsenbefund	Gewicht der Gesamthypophyse in g		Thyreotroper Wirkstoffgehalt der Gesamthypophyse in MsE
						frisch	trocken	
liche								
3	44	167,3	62,2	158	Makrofollikuläre Kolloidstruma	0,185	0,023	5
16	68	160.5	48,1	105	Struma nodosa cystica colloides calcificans, mikro- et makrofollikularis	0,371	0,019	10–20
10	72	155,7	50,5	36,5	Struma nodosa colloides makrofollikularis	0,322	0,022	5–10
27	75	148	58,2	76	Fibrös und adenomatös entartete Drüse mit vereinzelten Kolloidcysten	0,366	0,025	5–10
13	87	132,7	40	37	Nodöse Entartung bei überwiegend mikrofollikulärem Aufbau	0,221	0,025	10–20

Zusammenfassung.

Die menschliche Hypophyse enthält ebenso wie die tierische thyreotropes Hormon. Der von Alter und Geschlecht unabhängige Wirkstoffgehalt ist sehr schwankend. Die höchsten Werte finden sich bei Tuberkulose und anderen Infektionen.

Die Arbeit wurde teilweise mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt.

Aus dem Pharmakologischen Institut (Direktor: Prof. S. Janssen) und der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. E. Rehn) der Universität Freiburg i. Br.

Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes.

Von

Hermann Eitel und **Arnold Loeser.**

Assistent der Klinik Assistent des Instituts

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. VIII. 1935.)

I. Einleitung.

Die antithyreotrope Schutzkraft des tierischen Blutes, d. h. die Fähigkeit, die der gesteigerten Schilddrüsentätigkeit entsprechenden anatomischen und die dadurch bedingten funktionellen Veränderungen abzuschwächen oder aufzuheben, läßt sich bekanntlich durch das schilddrüsenwirksame Hormon des Hypophysenvorderlappens verstärken[1]. Injiziert man nämlich einem Hammel täglich 1000 MsE (Meerschweinchen-einheiten) thyreotropes Hormon, dann vermag sein Blut in steigendem Maße das Auftreten der durch thyreotropes Hormon hervorgerufenen Hyperthyreose beim Meerschweinchen zu verhindern. Die Zunahme dieses Schutzvermögens erreicht dabei zwischen der dritten und sechsten Woche der Behandlung ihren Höhepunkt. Die Schutzkraft fällt dann trotz weiterer gleichbleibender Hormonzufuhr stetig bis zu Werten ab, die sogar unter denen des normalen Hammelblutes liegen können.

Die Anregung der Schilddrüsentätigkeit durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse gibt uns also die Möglichkeit, die schon dem normalen tierischen Blut zukommende antithyreotrope Schutzkraft zu steigern und dieses vermehrte Schutzvermögen auch passiv auf andere Tiere zu übertragen. Damit erlangen diese Tiere dann die Fähigkeit, die schilddrüsenaktivierende Wirkung von thyreotropem Hormon abzuschwächen oder aufzuheben.

In früheren Untersuchungen[2] haben wir nun nachgewiesen, daß Blut nicht nur die Schilddrüse des Empfängers (Meerschweinchen), sondern auch die des Spenders (Hammel) beeinflußt. Trotz fortlaufender Zufuhr von Vorderlappenhormon ist es nämlich nicht möglich, die Aktivierung der Schilddrüse mit den dadurch ausgelösten Folgeerscheinungen im Organismus auf die Dauer zu unterhalten. Diese Befunde lassen demnach

[1] Anderson u. Collip: Lancet 1934, S. 76; Schneider: Dtsche. Z. f. Chir. **242**, 197 (1934); Eitel u. Loeser: Klin. Wschr. **1934**, S. 1677; Arch. f. exper. Path. **177**, 737 (1935); Scowen u. Spence: Brit. med. J. 1934, S. 805. — [2] Eitel u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **177**, 749 (1935).

den Schluß zu, daß die Schutzsubstanz des Blutes die Schilddrüsenfunktion auch aktiv beeinflußt. Durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse wird zwar die Schilddrüsentätigkeit gesteigert, gleichzeitig nimmt aber auch die antithyreotrope Schutzfähigkeit des Blutes zu. Hierdurch wird trotz gleichbleibender Zufuhr von thyreotropem Hormon wahrscheinlich jede weitere Aktivierung der Schilddrüse verhindert und das Organ allmählich wieder ruhig gestellt. Mit dieser Umstimmung sinkt aber auch die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes wieder ab. Das thyreotrope Hormon aktiviert also nicht nur die Schilddrüse, sondern löst durch deren Funktionssteigerung auch eine Gegenregulation aus, die in der Bildung antithyreotroper Kräfte besteht.

Die dem normalen Organismus zukommende Abwehrkraft macht es auch unmöglich, mit thyreotropem Hormon das Krankheitsbild des Morbus Basedow bis zu seinem Endzustand vorzutreiben. Wir können zwar durch das Vorderlappeninkret die Schilddrüsentätigkeit vorübergehend anregen und damit sämtliche Erscheinungen der Hyperthyreose auslösen; das Bestehenbleiben dieser Symptome und ihre Steigerung ins Krankhafte wird jedoch durch die einsetzende Gegenregulation verhindert. Diese zeitlich beschränkte Reaktion läßt sich nicht nur im Tierversuch, sondern nach den Angaben von Schittenhelm[3] auch beim Menschen beobachten. In diesem Zusammenhang sei ebenfalls darauf hingewiesen, daß sich im Blut von Basedowkranken keine übertragbare antithyreotrope Schutzkraft nachweisen läßt (Herold[4]).

Die engen Beziehungen zwischen der Bildung des antithyreotropen Schutzstoffes des Blutes und der durch thyreotropes Hormon gesteigerten Hormonproduktion der Schilddrüse sind durch die vorstehenden Untersuchungen sichergestellt. Gleichzeitig legen diese Beobachtungen aber auch die Vermutung nahe, daß die Schutzstoffbildung an die Mitbeteiligung der Schilddrüse bzw. an das Vorhandensein ihrer Inkrete gebunden ist. Trifft diese Annahme zu, dann muß

1. die Schutzstoffbildung nach Entfernung der Schilddrüse ausbleiben und

2. wieder auftreten, wenn einem schilddrüsenlosen Tier Schilddrüsenhormon zugeführt wird.

II. Das Verhalten der antithyreotropen Schutzkraft des Blutes beim schilddrüsenlosen Tier.

Versuchstier war ein 20 kg schwerer Hammel. Als Maßstab zur Bestimmung des antithyreotropen Wirkungsgrades des Blutes diente die Aufhebung der durch das thyreotrope Hormon bedingten Schilddrüsenveränderungen. Zu diesem Zwecke entnahmen wir dem Hammel aus der

[3] Schittenhelm: Klin. Wschr. **1935**, S. 402. — [4] Herold: Ebenda **1934**, S. 1242.

Vena jugularis Blut und injizierten das daraus hergestellte Serum an sechs aufeinanderfolgenden Tagen, jungen, etwa 200 g schweren Meerschweinchen in die Bauchhöhle (Nahrung: Rüben, Heu). Die Tagesmenge betrug immer 2 ccm. Gleichzeitig erhielten die Testtiere am 5. und 6. Tage genau bekannte Mengen thyreotropes Hormon (i. p.). Am 7. Tage wurden die Meerschweinchen getötet und die entnommenen Schilddrüsen nach entsprechender Vorbehandlung histologisch untersucht (Paraffinschnitte; Färbung: Hämatoxylin-Eosin).

Das Ergebnis dieser bereits in einer früheren Arbeit [5] kurz beschriebenen Versuche ist aus der Tabelle 1 ersichtlich. Danach unterdrücken 12 ccm Serum den thyreotropen Effekt von insgesamt 20 MsE. Dieser Wert ändert sich aber sofort nach Entfernung der Schilddrüse. Trotz Zufuhr von thyreotropem Hormon sinkt jetzt das Schutzvermögen des Serums täglich ab. Schon am 20. Tage nach der Thyreoidektomie hat das Blut seine Schutzkraft völlig verloren, d. h. es ist nicht mehr imstande, die Wirkung von 5 MsE. thyreotropem Hormon an der Schilddrüse des Testtieres aufzuheben.

III. Die Beeinflussung der antithyreotropen Schutzkraft des Blutes schilddrüsenloser Tiere durch „Schilddrüsenstoffe".

Durch die vorstehenden Untersuchungen ist die Notwendigkeit der Gegenwart der Schilddrüse für die Schutzstoffbildung erwiesen. Die Beteiligung der Schilddrüse kann nun einmal darin bestehen, daß das Organ den Schutzstoff vorgebildet enthält oder daß sein Inkret, d. h. Schilddrüsenhormon die Bildung vermittelt bzw. anregt. Erlangt das Blut schilddrüsenloser Tiere seine Schutzfähigkeit nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen wieder, dann kommt die Drüse als Ort der Bildung nicht in Betracht. Diese Möglichkeit haben wir experimentell untersucht. Als „Schilddrüsenstoff" diente Thyroxin und getrocknetes Kolloid aus Hammelschilddrüsen. Neben Thyroxin wurde außerdem auch das Verhalten auf Thyronin sowie anorganisches Jod geprüft.

Sämtliche Versuche führten wir fortlaufend an einem schilddrüsenlosen Hammel durch, dessen Blut, wie wir bereits erwähnten, am 20. Tage nach der Schilddrüsenentfernung kein antithyerotropes Schutzvermögen mehr aufwies. Die Zufuhr der einzelnen Substanzen erfolgte in allen Fällen subcutan, und zwar wurde das Thyronin in wässeriger Suspension, Thyroxin als wässerige Thyroxinnatriumlösung und Jod in Form einer wässerigen Kaliumjodidlösung verabreicht. Die Bestimmung des antithyreotropen Wirkungsgrades geschah in der üblichen Weise. Die Injektionen setzten wir an Sonntagen sowie an den zur Blutentnahme bestimmten Tagen aus. Außerdem haben wir vor der Behandlung mit Thyroxin und Jod jeweils Pausen eingeschaltet.

[5] Eitel u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **177**, 750 (1935).

Tabelle 1. Bestimmung der antithyreotropen Schutzkraft von Hammelserum nach Vorbehandlung mit thyreotropem Hormon, Thyronin, Thyroxin, Jod und (Kolloid).

Verabreichte Substanz	Injizierte Menge in MsE. bzw. mg		Zeitlicher Abstand der Auswertungen in Tagen	Bestimmung der antithyreotropen Schutzkraft im Serum							
	pro die	Gesamtmenge am Tage der Auswertung		Nr. des Testtieres (Meerschweinchen	Aufhebung (+) der Schilddrüsenwirkung von thyreotropem Hormon in MsE.						
					5	10	20	30	40	50	60
	—	—	Kontrollen	670		+					
				669			+				
				667				—			
	1000	5000	5	645		+					
				647			+				
				652				—			
				643					—		
Thyreotropes Hormon (vom 1.—26. Tag = 26 Tage)				642						—	
			Entfernung der Schilddrüse								
	1000	17000	14	639		+					
				631			—				
				635				—			
				641					—		
				636						—	
	1000	23000	7	343	—						
				344		—					
				350			—				
Keine Behandlung (vom 27.—34. Tag = 8 Tage)	—	—	8	396	—						
				395		—					
Thyronin (vom 35.—47. Tag = 13 Tage)	20	220	13	187	—						
				196		—					
				199			—				
	~ 4,1	41	10	87		+					
				94			—				
				88				—			
				93					—		
	~ 6,8	75	11	428		+					
				431			+				
	10	60	7	421				+			
				439					—		
Thyroxin (vom 48.—117. Tag = 70 Tage)				430						—	
				423							—
	10	60	7	446		+					
				438			—				
				440				—			
				441					—		
				442						—	
				443							—
	10	130	17	456	—						
				457		—					
				455			—				

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Verabreichte Substanz	Injizierte Menge in MsE. bzw. mg: pro die	Injizierte Menge in MsE. bzw. mg: Gesamtmenge am Tage der Auswertung	Zeitlicher Abstand der Auswertungen in Tagen	Bestimmung der antithyreotropen Schutzkraft im Serum: Nr. des Testtieres (Meerschweinchen)	Aufhebung (+) der Schilddrüsenwirkung von thyreotropem Hormon in MsE.: 5	10	20	30	40	50	60
Thyroxin (vom 48.—117. Tag = 70 Tage)	20	180	11	480			+				
				485				—			
				486					—		
	20	120	7	498	+						
				496		—					
Keine Behandlung (vom 118.—138. Tag = 21 Tage)	—	—	11	1023	—						
				1025		—					
				1027			—				
				1021				—			
	—	—	10	1065	—						
				1066		—					
Jod (vom 139.—169. Tag = 31 Tage)	11,4	91,2	9	1099	—						
				1098		—					
				1100			—				
	11,4	68,4	7	1106	—						
				1107		—					
				1108			—				
				1109				—			
	11,4	148,2	15	1119	—						
				1124		—					
				1118			—				
(Versuche mit Schilddrüsenkolloid) Versuchszeit: 24 Tage											
	200	800	6	1332	+						
				1331		—					
				1330			—				
	200	4000	18	1349	+						
				1351		+					

Die Einzelergebnisse dieser Versuche, die in Tabelle 1 und Abb. 1 übersichtlich zusammengestellt sind, lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

1. Thyronin.

Thyronin stellt die nach Schilddrüsenentfernung verlorengegangene Fähigkeit des Blutes, die durch thyreotropes Hormon ausgelösten Schilddrüsenveränderungen beim Meerschweinchen aufzuheben, nicht wieder her. Noch am 13. Behandlungstage sind 12 ccm Hammelserum nicht imstande, den Effekt von 5 MsE. Vorderlappenhormon an der Schilddrüse auszugleichen.

2. Thyroxin.

Eine grundsätzlich andere Wirkung zeigt das Thyroxin. Schon während der ersten Behandlungstage mit Thyroxin steigt die Schutzfähigkeit des Serums an und erreicht am 28. Tage den Wert 30, d. h. 12 ccm des vorbehandelten Serums heben beim Testtier (Meerschweinchen) die Schilddrüsenwirkung von 30 MsE. des thyreotropen Hormons auf. Durch die Thyroxinzufuhr ist es also nicht nur gelungen, die durch den Schilddrüsenausfall verlorengegangene Schutzfähigkeit wiederherzustellen, sondern diese so zu steigern, daß der vor der Thyreoidektomie bei diesem Tier

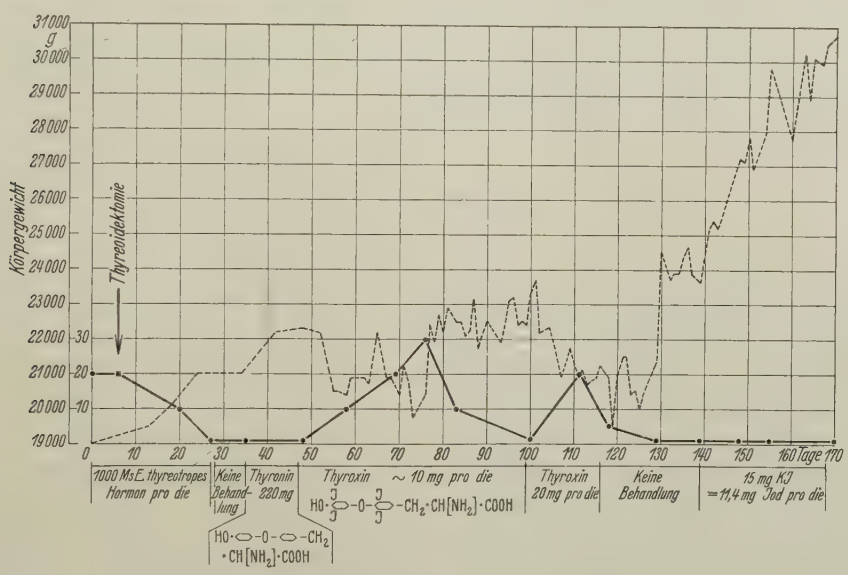


Abb. 1. Das Verhalten der antithyreotropen Schutzkraft des Blutes (Hammel) bei Dauerzufuhr von thyreotropem Hormon, Thyronin, Thyroxin und Jod. Abszisse: Zeit in Tagen. Ordinate: Die Zahlen 0—30 bedeuten diejenigen Mengen thyreotropen Hormons, die durch 12 ccm Serum kompensiert werden. Die ausgezogene Linie —— verbindet die gefundenen Werte. ----- = Körpergewicht in g.

festgestellte Normalwert (20) noch um 10 übertroffen wird. Dieselben Wirkungen treten allerdings weniger stark ein, wenn dem Versuchstier täglich 0,2 g in Kochsalzlösung gelöstes Schilddrüsenkolloid subcutan injiziert wird. Die Verstärkung ist nun ebenso wie die in früheren Untersuchungen[6] nach Injektion von thyreotropem Hormon beobachtete nur vorübergehend. Die Schutzkraft sinkt nämlich trotz gleichbleibender Thyroxinverabreichung wieder ab, so daß das Blut am 52. Tage nach Beginn der Thyroxinbehandlung kein Schutzvermögen mehr aufweist. Erhöht man nun die Tagesmenge auf das Doppelte (20 mg Thyroxin), so läßt sich wiederum ein Ansteigen des Schutzvermögens bis auf 20 beobachten, das später ebenfalls wieder absinkt.

[6] Eitel u. Loeser: Arch. f. exper. Path. **177**, 737 (1935).

Ähnliche Veränderungen wie das Schutzvermögen des Blutes zeigt auch das Körpergewicht. Der der Thyroxinwirkung eigene Gewichtssturz läßt sich, wie aus der Abb. 1 hervorgeht, auch hier beobachten. Dieser Abfall hält aber nur wenige Tage an. Mit dem Anstieg des Schutzvermögens setzt nach vorübergehenden Schwankungen eine geringe Zunahme des Körpergewichtes ein, die trotz Weiterbehandlung mit Thyroxin und trotz abnehmender Schutzfähigkeit bestehen bleibt.

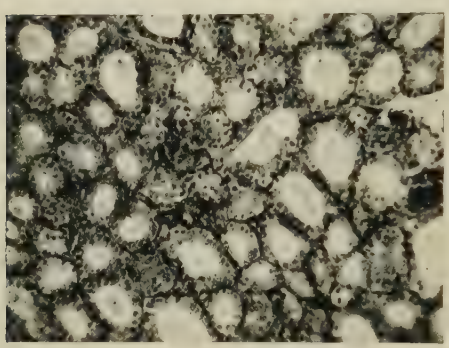


Abb. 2. Schilddrüse eines Meerschweinchens (Kontrolle) nach Injektion von 2 mal 10 MsE. des thyreotropen Hormons. Deutliche Erhöhung des Epithels. Weitgehender Kolloidschwund. Vergr. 120 fach.

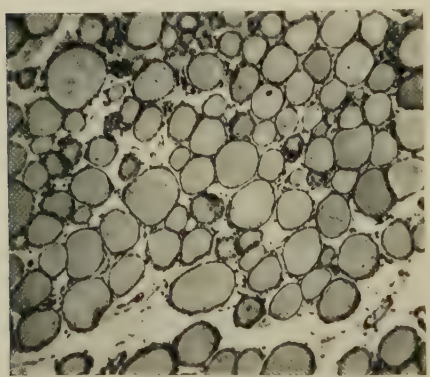


Abb. 3. Schilddrüse eines Meerschweinchens (Nr. 431), das 6 Tage lang täglich 2 ccm vorbehandeltes Hammelserum (Dauer der Vorbehandlung mit Thyroxin 21 Tage) und gleichzeitig am 5. und 6. Tage je 10 MsE. des thyreotropen Hormons erhalten hatte. Die Hormonwirkung ist vollständig aufgehoben. Man beachte das endothelartige Epithel und die mit Kolloid angefüllten Drüsenfollikel. Vergr. 120 fach.

Die Zunahme der antithyreotropen Schutzkraft nach Thyroxin läßt sich wie Magistris[7] beobachtete, auch beim normalen Tier (Hund) erreichen. Beim Meerschweinchen konnten wir diesen Nachweis nicht erbringen[8]. Dieses abweichende Verhalten ist aber offenbar nur auf die verschiedene Behandlungsdauer, die in den Versuchen von Magistris einen Monat, in unseren eigenen aber nur 10 Tage betrug, zurückzuführen.

3. Jod.

Im Gegensatz zum Thyroxin vermag anorganisches Jod die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes schilddrüsenloser Tiere nicht zu steigern. Jod verhält sich also ebenso wie Thyronin. Daraus muß geschlossen werden, daß die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes nicht durch Jod, sondern durch Schilddrüsenstoffe, d. h. Thyroxin, vermittelt wird.

Zusammenfassung.

1. Die Verstärkung der antithyreotropen Schutzkraft des Blutes durch Anregung der Schilddrüsentätigkeit macht eine Mitbeteiligung der Schilddrüse an der Schutzstoffbildung wahrscheinlich.

[7] Magistris: Arch. f. exper. Path. **178**, 25 (1935). — [8] Eitel u. Loeser: Klin. Wschr. **1934**, S. 1677.

2. Diese Vermutung wird dadurch bestätigt, daß die Schutzstoffbildung nach Thyreoidektomie verschwindet und wieder auftritt, wenn einem schilddrüsenlosen Tier Schilddrüseninkret zugeführt wird.

3. Die Verstärkung der Schutzstoffbildung durch thyreotropes Hormon ist keine spezifische Wirkung des Vorderlappeninkretes, sondern wie alle durch dieses Hormon im Organismus bedingten Veränderungen lediglich ein Ausdruck der gesteigerten Schilddrüsenfunktion.

Die Untersuchungen wurden ausgeführt mit Hilfe der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft.

Ermöglicht wurde die Arbeit erst durch die Bereitstellung der hierzu notwendigen großen Hormon- und Thyroxinmengen, die wir Herrn Prof. Dr. W. Schoeller (Schering-Kahlbaum A.-G.) verdanken.

Aus dem Krankenhause der Deutsch-Israelitischen Gemeinde Hamburg.

Untersuchungen über qualitative und quantitative Beziehungen zwischen Schlafmitteln und Analepticis.

Von

Richard Kohn und Martin Jacobi.

(Eingegangen am 29. VII. 1935.)

Die sich in den letzten Jahren häufenden Vergiftungen mit Schlafmitteln haben naturgemäß das Interesse der Kliniker und Pharmakologen in steigendem Maße auf die Therapie dieser lebensbedrohlichen Zustände gelenkt. Besonders die klinische Literatur enthält in letzter Zeit wiederholt Mitteilungen über die Anwendung einiger Analeptica als Gegenmittel bei Schlafmittel- und Narkosezwischenfällen. Trotz der unzweifelhaften Erfolge, die — auch wenn man von den weniger kritischen Arbeiten absieht — mit diesen Pharmaca erzielt werden, erscheint es doch zweckmäßig, daran zu erinnern, daß es sich bei dieser Therapie der Schlafmittelvergiftungen nicht um eine Entgiftung des Hypnoticums oder auch nicht etwa um eine Steigerung des Entgiftungsvermögens im Organismus handelt, wie Beck und Lendle[1] entgegen Killian und Uhlmann[2] nachgewiesen haben. Wir müssen vielmehr bedenken, daß wir durch Analeptica einen zweiten, dem ersten erscheinungsmäßig entgegengesetzten Vergiftungszustand hervorrufen. Daraus ergibt sich die Berechtigung zu untersuchen, wie die Eigenwirkung der Analeptica durch das Bestehen eines tiefen Schlaf- oder Narkosezustandes in qualitativer und quantitativer Hinsicht verändert wird. Es ist bekannt, daß der Begriff der Maximaldosis bei der klinischen Behandlung von Vergiftungszuständen mit Hilfe stark wirkender Mittel nur einen geringen Anhaltspunkt für die zu wählende Dosis des Antidots gibt. Unsere spezielle Fragestellung lautete daher: Wieviel eines Analepticums kann beim Bestehen einer Schlafmittelvergiftung gegeben werden, um einerseits den gewünschten Effekt zu erzielen und andererseits eine Vergiftung mit dem Analepticum zu vermeiden. Sind doch Fälle bekannt, bei denen durch zu reichliche und kritiklose Anwendung von Analepticis (Krampfgiften) schwere Vergiftungen, sogar mit tödlichem Ausgang hervorgerufen worden sind. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, in systematischen Versuchen Aufschluß darüber zu erhalten, wie sich die verschiedenen Analeptica bei den beiden Hauptgruppen der Schlafmittel, den Rinden- und Hirnstamm-Narkotica (Molitor und Pick[3]), in qualitativer und auch quantitativer Hinsicht verhalten. Insbesondere war zu untersuchen, ob und wieweit ihre eigene therapeutische Breite durch das Vorhandensein einer Schlafmittelwirkung verändert wird.

[1] Arch. f. exper. Path. **167**, 599 (1932). — [2] Ebenda **163**, 122 (1932). — [3] Ebenda **115**, 318 (1926).

In der vorliegenden experimentellen Literatur über den Antagonismus von Schlafmitteln und Analepticis finden sich darüber einige einschlägige Angaben. Besonders zu berücksichtigen ist hier die Arbeit von Tartler[4]. Er untersuchte an Ratten, in welcher Weise sich einerseits das Medinal, andererseits einige Analeptica in ihrer Wirkung beeinflussen. Dabei kam er unter anderem zu dem Ergebnis, daß z. B. dem Coramin und dem Hexeton nicht nur erregende, sondern auch lähmende Eigenschaften zuzuschreiben sind. Ihm wurde von Schwoerer[5] insofern widersprochen, als dieser Autor weder klinisch noch experimentell eine lähmende Coraminwirkung feststellen konnte. Wir möchten hier nicht auf die einzelnen klinischen Arbeiten über das Coramin eingehen und verweisen auf die Veröffentlichungen Killians[6] und Killians und Uhlmanns[7]. Erwähnt möge nur noch werden, daß amerikanische Autoren eine analeptische Wirkung des Coramins bei Barbitursäurevergiftung bestreiten und dem Pikrotoxin den Vorzug geben.

Experimentelle Angaben über die Weckwirkung der älteren Präparate Cardiazol und Hexeton brachte unter anderen Schoen[8]. Er fand bei diesen beiden Mitteln eine große Breite zwischen der toxischen und letalen Dosis und zeigte in einer weiteren Arbeit[9] ihre gute analeptische Wirkung gegenüber der Paraldehydnarkose, die ihrerseits die toxische Dosis der beiden Analeptica heraufsetzte.

Coramin und Cardiazol wurden klinisch und experimentell in mehreren Arbeiten verglichen. Außer Tartler (s. o.) konnte auch Braams[10] eine Überlegenheit des Coramins nicht feststellen; er fand vielmehr im Experiment, daß Cardiazol die Narkose schneller und gründlicher aufhebt. Zu ähnlichen Resultaten kamen Behrens und Reichelt[11], die hinsichtlich der prompten Wirkung bei der narkotischen Atemlähmung dem Cardiazol den Vorzug gaben. M. H. Fischer und Löwenbach[12] untersuchten die Beeinflussung der Hirndurchblutung narkotisierter Tiere und fanden keinen Unterschied zwischen Coramin und Cardiazol bezüglich ihrer Weckwirkung. Steininger und Gaubatz[13] kamen in ihren Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung aufs Atemzentrum beim Menschen zu ähnlichen Resultaten wie Behrens und Reichelt. Killian und Uhlmann[14] hatten jedoch angegeben, in dem Coramin ein hinsichtlich Wirkungsgrad und Größe des verwendungsmöglichen Bereiches besseres Mittel gefunden zu haben.

Nun finden sich in den zahlreichen Arbeiten zu diesem Thema, von denen hier nur einige zitiert wurden, wenige Untersuchungen über die Veränderung der wirksamen und im engeren Sinne toxischen Dosen im Schlaf

---

[4] Arch. f. exper. Path. **143**, 65 (1929). — [5] Ebenda **176**, 262 (1934). — [6] Klin. Wschr. S. 1446, Nr. 31 (1931). — [7] Arch. f. exper. Path. **163**, 122 (1932). — [8] Ebenda **113**, 257 (1926). — [9] Ebenda **113**, 275 (1926). — [10] Klin. Wschr. S. 69, Nr. 2 (1933). — [11] Ebenda S. 1860, Nr. 48 (1933). — [12] Ebenda S. 1401, Nr. 39 (1934). — [13] Ebenda S. 159, Nr. 5 (1935). — [14] Arch. f. exper. Path. **163**, 122 (1932).

gegenüber dem Wachzustand; und doch handelt es sich hier um eine Frage, der nicht nur experimentelles, sondern auch, wie wir eingangs erwähnten, klinisches Interesse zukommt. Bei ihrer Bearbeitung zeigten sich uns, wie aus folgendem hervorgeht, beinahe gesetzmäßig zu nennende Unterschiede in der wirksamen Quantität der Analeptica und in der Qualität analeptischer Wirkungen.

Eigene Versuche.

Wir berichten im folgenden über 257 Versuche. Als Versuchstiere dienten zwei Stämme weißer und schwarzweißer Ratten von 100—180 g Gewicht. Gravide Tiere wurden ausgesondert. Ferner wurde Wert darauf gelegt, für eine Versuchsreihe Tiere von ungefähr gleicher Schwere zu wählen. Als Analeptica verwandten wir das 25%ige Coramin (Ciba), das 10%ige Cardiazol (Knoll) und das 1- und 10%ige Hexeton (Bayer), sämtlich in den handelsüblichen Lösungen. Jedes Präparat prüften wir an wachen und an schlafenden Tieren. Von letzteren unterschieden wir zwei Gruppen. In der ersten wurde mit Medinal, einem Hirnstammnarkoticum, in der zweiten mit Avertin, einem hauptsächlich auf die Hirnrinde wirkenden Mittel, Schlaf erzielt. Um Fehlerquellen auszuschalten, suchten wir die Resorptionsgeschwindigkeit des Excitanz bei den verschiedenen Tieren dadurch konstant zu erhalten, daß wir stets intraperitoneal (i. p.) injizierten. Neben der schnellen Wirkung hat diese Art der Anwendung den Vorteil, daß man den Stoff in einer ganz kurzen, bei den einzelnen Tieren stets gleichen Zeit zuführen kann. So gelingt es, die infolge technischer Schwierigkeiten unter Umständen unregelmäßige und unsichere intravenöse Injektion zu ersetzen. Gegenüber der subcutanen Injektion dürfte die i. p. noch den Vorteil der gleichmäßigeren Resorption haben.

Die Schlafmittel gaben wir subcutan. Auch hier mußten wir die sich aus der ungleichmäßigen Resorptionsgeschwindigkeit ergebende Fehlerquelle soweit wie möglich ausschalten. Darum führten wir die Versuche, wie schon früher Tartler, nur an solchen Ratten aus, die innerhalb einer bestimmten Zeit eine bestimmte Schlaftiefe erreicht hatten. Die uns erstrebenswerte Schlaftiefe war diejenige, in welcher sämtliche Labyrinth- und Körperstellreflexe erloschen sind. Das Tier verharrt dann in allen passiv erteilten Stellungen; es entspricht dies dem Stadium V der Einteilung nach Girndt[15]. In ihm ist der motorische Hirnstamm fast vollständig narkotisiert. Diese Schlaftiefe war bei unseren Tieren mit Medinal nach 60—100 Min., mit Avertin nach 15—25 Min. erreicht.

Zunächst wurden die geeigneten Dosen der Narkotica festgestellt. 20 mg/100 g einer stets frisch bereiteten 5%igen Veronal-Natriumlösung bewirkten den gewünschten Schlaf in der angegebenen Zeit. Nur bei Tieren über 160 g mußten wir 25 mg/100 g geben. Die Ratten schliefen etwa 6—8 Stunden, um sich nach dem Erwachen rasch zu erholen, wie wir in Kontrollversuchen feststellten. Avertin gebrauchten wir in 2,5%iger wässeriger, stets frisch bereiteter Lösung. Mit dieser Menge erreichten wir nach 20—30 Min. dieselbe Schlaftiefe wie mit der angegebenen Dosis Medinal. Der tiefe Schlaf dauerte etwa 35—40 Min. Auch bei Avertin waren außer einer den Schlafzustand überdauernden Ataxie keine toxischen Nachwirkungen festzustellen. Wegen der relativen Kürze des Avertinschlafes wurde das Analepticum 5 Min. nach Erreichen der gewünschten Schlaftiefe injiziert. Im Medinalschlaf gaben wir es erst, nachdem die Tiere 15 Min. bewegungslos in passiv erteilter Rückenlage geblieben waren.

Das jeweilige Analepticum wurde zunächst an wachen Tieren hinsichtlich seiner geringsten krampferzeugenden und tödlichen Dosen untersucht. Darauf

[15] Arch. f. exper. Path. **164**, 118 (1932).

bestimmten wir im Medinal- bzw. Avertinschlaf seine geringste weckende (= wirkende) Dosis. Schließlich wurde beobachtet, ob und wieweit die Wirkungen des Analepticums im Schlaf von den im Wachzustand ermittelten abwichen.

Versuchsergebnisse.

1. Coramin.

a) An wachen Tieren.

Nach der Injektion von 20 mg 100 g Coramin wurden die Tiere mäßig erregt, kenntlich an lebhaftem Umherlaufen, Schnuppern und an einer erhöhten Reflexerregbarkeit. Bei Dosen zwischen 20 und 25 mg traten krampfhafte Zuckungen, an einigen Tieren auch schon Krämpfe tonischen und klonischen Charakters ein. Wurde die Menge auf 45—50 mg und darüber gesteigert, verstärkten sich die Krämpfe außerordentlich und machten nach einigen Minuten Dauer einem lähmungsartigen, von Zuckungen unterbrochenem Zustande Platz. Bei Dosen über 45 mg erfolgte der Tod unter Krämpfen in wenigen Minuten, manchmal verzögert bis zu 8 Stunden. Die toxischen Erscheinungen traten bereits 1—2 Minuten nach der Injektion auf, woraus die sehr schnelle Resorption des Analepticums durch das Peritoneum hervorgeht.

b) Coramin an Tieren im Medinalschlaf.

In der erstrebten Schlaftiefe konnten wir bei einer Dosis unter 15 mg keine deutliche Veränderung des Zustandes beobachten. Erst 15—20 mg hatten eine gewisse Weckwirkung. Diese zeigte sich im Aufrichten des Kopfes, in dem Versuch, die Vorderpfoten aus der passiven Seitenlage aufzustellen, in Leck- und Kratzbewegungen, bisweilen auch in Zuckungen. Mengen von 40 mg riefen in der überwiegenden Zahl der Fälle Krämpfe hervor. Ein wirkliches Erwachen der Tiere trat nicht ein, sie machten im besten Falle einige Kriechversuche, fielen dann aber bald wieder auf die Seite und verharrten so in einem Zustande tiefer Erschöpfung mit Zuckungen der Extremitäten und starkem Speichelfluß. Besonders auffallend war es, daß sich diese Tiere viel langsamer erholten als diejenigen, welche nur Medinal erhalten hatten. Noch 20 Stunden später war eine Adynamie zu bemerken. Unsere Zahlen stimmen im wesentlichen mit denen Tartlers überein. Für die tödliche Dosis jedoch fanden wir im Gegensatz zu ihm 45 mg in 21 von 25 Versuchen. Auch bei hohen Dosen — bis zu 100 mg — trat ein Erwecken der Tiere nicht ein. Die beschriebenen Erscheinungen zeigten sich nur in verstärktem Maße und die Krämpfe wiederholten sich noch nach Stunden. Der Tod trat, auch nach Dosen von 100 mg, meist erst 10—15 Stunden nach der Injektion ein.

c) Coramin an Tieren im Avertinschlaf.

Eine echte Weckwirkung sahen wir auch bei hohen Dosen (40—70 mg) nur in 2 von 21 Fällen, wenn wir unter Erwachen zumindest den Versuch zur Korrektur der passiv erteilten Seitenlage verstehen. 20—40 mg hatten

eine gesteigerte Reflexerregbarkeit zur Folge. Eine krampferzeugende Dosis läßt sich nicht angeben, da fast niemals, auch nicht bei später sich als tödlich erweisenden Mengen Krämpfe zu beobachten waren, sondern nur Zuckungen und eine starke Reflexübererregbarkeit. Die tödliche Dosis lag bei 55—60 mg, sie ist damit nur gering höher als im Wachzustand und im Medinalschlaf. Noch besser als beim Medinal konnte im Avertinschlaf beobachtet werden, daß die Erholung der Tiere nach nicht tödlichen Coramingaben verzögert wurde. Der Tod durch Überdosierung trat hier wie im Medinalschlaf später als bei Normaltieren ein.

2. Cardiazol.

a) An wachen Tieren.

Nach 2—3 mg Cardiazol waren Schreckhaftigkeit, aufgeregtes Umherlaufen und Tachypnoe zu bemerken. Nach 4 mg setzten 1 Minute nach der Injektion vorübergehende Zuckungen, in einigen Fällen schon klonische Krämpfe ein. Nach 5 mg traten die Krämpfe fast regelmäßig auf; sie wurden nach 7—9 mg so stark, daß der Tod 2—10 Minuten später in einem Zustande stärkster Erschöpfung erfolgte. Die durch Cardiazol hervorgerufenen Krämpfe unterschieden sich von den durch Coramin bewirkten in auffallender Weise. Hatten wir nämlich bei letzteren eine Steigerung der spinalen Reflexerregbarkeit, wie Zusammenzucken bei Erschütterungen der Unterlage und Verstärkung der Flucht- und Schmerzreflexe beobachtet, so waren die Krämpfe nach Cardiazol mehr cerebraler Art. Die Vermutung, daß es sich hier um gewisse Unterschiede in der Wirkungsweise der beiden Präparate handele, fand im Verfolg der Untersuchungen eine Bestätigung.

b) Cardiazol an Tieren im Medinalschlaf.

Bereits Dosen von 3 mg hatten 1—2 Minuten nach der Injektion eine Wirkung: die Tiere blinzelten zunächst, richteten sich dann plötzlich und schnell auf und versuchten davonzukriechen. Bei 10 mg liefen sie 2 Minuten nach der Injektion aufgeregt schnuppernd umher. Nur eine geringe Ataxie verriet die Wirkung des Schlafmittels. In keinem Falle kam es zum Wiedereintritt des Schlafes. Nach dem Abklingen der ersten Cardiazolwirkung blieben die Tiere — manchmal zwar etwas benommen — in Normalhaltung und nahmen häufig Nahrung zu sich. Von 15 mg an traten neben den beschriebenen Erscheinungen einzelne kurze Zuckungen des ganzen Körpers auf. Echte Krämpfe sahen wir erst bei 45 mg. 100—150 mg bewirkten regelmäßig Krämpfe, von 70 mg an folgte ihnen der Tod in 6—8 Stunden nach der Injektion.

c) Cardiazol an Tieren im Avertinschlaf.

2 mg Cardiazol hatten bereits eine prompte Weckwirkung. Sie war noch ausgeprägter als im Medinalschlaf. Die akute Cardiazolwirkung zeigte sich in erregtem Schnuppern und starker motorischer Unruhe. Zeichen des vorausgegangenen Schlafes waren auch später nicht vorhanden.

20—25 mg Cardiazol verursachten Krämpfe. Der Ausgang war hier wie auch bei höheren Dosen tödlich. Der Tod erfolgte 1—2 Stunden nach der Injektion, selten später. Wie beim Coramin im Medinalschlaf, so fielen auch beim Cardiazol im Avertinschlaf geringst krampferzeugende und geringst tödliche Dosis zusammen.

3. Hexeton.

a) An wachen Tieren.

Nach Dosen unter 3,5 mg boten die Tiere nichts Auffälliges. Nach 3,5 mg waren vorübergehende Reflexübererregbarkeit und eine allgemeine Excitation zu bemerken. 4,5 mg riefen heftige klonische und tonische Krämpfe hervor. Die Wirkung des Hexetons setzte, wie schon Tartler beobachtet hatte, selbst nach der i. p. Injektion erst spät, etwa 50 Minuten nach der Einverleibung ein.

b) Hexeton an Tieren im Medinalschlaf.

Die geringst wirkende Dosis im Sinne des Erweckens fanden wir mit 4,5 mg. Die Wirkung bestand bei diesen kleinen Dosen teils in einer allgemeinen Verflachung des Schlafes, teils in einem echten Erwecken mit Umherkriechen der Tiere. Die Excitation war aber stets nur vorübergehend. Die Ratten fielen bald wieder in den Schlaf zurück und blieben wie gelähmt liegen. Passiv erteilte Lagen wurden dann nicht mehr korrigiert. Die Krampfdosis konnten wir nicht genau bestimmen, sie liegt etwa bei 15 mg. Nach dieser Menge trat aber auch schon der Tod ein. Im Schlaf entfaltete das Hexeton im Vergleich zu dem späten Auftreten von Vergiftungssymptomen an wachen Tieren seine Wirkung sehr schnell nach der Injektion. So traten, entsprechend einer prompten Weckwirkung, auch die Krämpfe bei kleinen, doch tödlichen Dosen nach 10 Minuten, nach größeren Mengen (30 mg) schon nach 1—2 Minuten auf.

c) Hexeton an Tieren im Avertinschlaf.

Die geringst erweckende Dosis war 2,5 mg. Nach 1—4 Minuten richteten sich die Tiere auf und versuchten davonzulaufen. Krämpfe haben wir bis zu der minimalen tödlichen Dosis von 20 mg nicht bobachtet. Nach der Injektion selbst von später sich als tödlich erweisenden Mengen wachten die Tiere schnell auf, Minuten bis Stunden später verfielen sie dann aber in einen lähmungsartigen Zustand, der zum Tode überleitete. Auch bei subletalen Dosen Hexetons konnten wir nach dem Stadium des völligen Wachseins eines der Lähmung feststellen. Erst von 25 mg an aufwärts sahen wir kurz vor dem Tode Krämpfe tonischer und klonischer Art.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Wenn wir im folgenden gewisse qualitative Unterschiede in der Wirkungsweise der drei von uns verwandten Analeptica aufzuzeigen versuchen, so möchten wir zunächst bemerken, daß unsere Beobachtungen in dieser Arbeit in erster Linie dem Weckeffekte galten.

Schon an wachen Tieren war eine Verschiedenheit der analeptischen Wirkung erkennbar. Toxische Coramingaben hatten neben den Symptomen cerebraler Störungen eine deutliche Erregung auch spinal-reflektorischer Art zur Folge. Diese letztere haben wir beim Cardiazol gar nicht, beim Hexeton nur andeutungsweise gefunden. Noch augenfälliger wurden die Unterschiede in der Wirkung auf die schlafenden Tiere. Charakteristisch für das Coramin war das Auftreten von Kaubewegungen, Blinzeln, Laufbewegungen der Extremitäten, Speichelfluß und die Wiederkehr der Stellreflexe bis zum Stadium II nach Girndt. Normale Körperhaltungen nahmen die Tiere aber nicht an. Es standen also auch hier Erregung und Verstärkung reflektorischer Tätigkeiten im Vordergrund der Erscheinungen, wie sie sich ja auch beim Menschen nach Coramin häufig durch Niesreiz bemerkbar machen. Wir hatten den Eindruck, daß das Coramin eine Paralysierung des Schlafes im Sinne einer Wiederkehr des normalen Wachzustandes nicht zu bewirken vermag. Bis auf einen Fall vermißten wir nämlich die Zeichen echten Wachseins, das sich an den Tieren durch spontanes Einnehmen normaler Körperhaltungen und durch Umherlaufen kundtut. Es handelt sich demnach mehr um eine Excitation als um ein Erwecken zu normaler Großhirntätigkeit.

Im Avertinschlaf war die Wirkung des Coramins um ein geringes besser. Die oben genannten Symptome traten eher und in verstärktem Maße ein, der Schlaf erschien durch die optimale Dosis deutlich verflacht, die beobachtete erweckende Wirkung genügte jedoch auch hier nicht unseren Ansprüchen.

Auffallend war, daß sich die Tiere, welche im Avertin- oder Medinalschlaf nicht-tödliche Mengen Coramin erhalten hatten, schwerer als die Kontrolltiere ohne Coramin erholten. Es handelte sich dabei nicht um eine Verlängerung des Schlafzustandes, sondern um eine durch das Coramin hervorgerufene Erschlaffung, in der die Tiere, mit offenen Augen auf der Seite liegend, stundenlang verharren. Auch wir müssen demnach neben der excitierenden noch eine lähmende, aber nicht schlafvertiefende Wirkung des Coramins verzeichnen.

Die Weckwirkung des Cardiazols unterschied sich von der des Coramins weitgehend. Bereits 1—3 Minuten nach der Injektion drehten sich die Tiere aus der Rückenlage in die Normalhaltung und liefen aufgeregt schnuppernd umher. Nur eine geringe Ataxie unterschied sie von den wachen Kontrolltieren. Die Wirkung war beim Medinal- und beim Avertinschlaf gleich gut und anhaltend. Auch später wurde die Normalhaltung bewahrt und jede passiv erteilte Lage korrigiert. Einen lähmenden Effekt des Cardiazols konnten wir, auch nach hohen Dosen, nicht feststellen.

Wir kommen zu dem Ergebnis, daß das im tiefen Schlaf verabreichte Cardiazol die normale Funktion des Großhirns wiederherstellt. Im Gegensatz zu ihm ruft das Coramin Einzelbewegungen mehr reflektorischer Art hervor, ohne daß das Großhirn seine ordnende Stellung wieder einnimmt.

Das Hexeton hatte eine dem Cardiazol gleiche Weckwirkung. Beim Medinal- und auch beim Avertinschlaf traten jedoch bald nach dem Erwachen der Tiere Zeichen auf, die auf einen stark lähmenden Effekt hinwiesen. Nach Minuten völligen Wachseins wurden die Tiere matt und atonisch, sie legten sich auf die Seite und verblieben in dieser Lage lange ohne spontane Bewegungen. Der Grad der Atonie war bei großen Dosen Hexetons stärker als bei kleinen und, kombiniert mit Narkoticis, anhaltender als bei wachen Tieren. Das Hexeton steht somit hinsichtlich der Art der Weckwirkung dem Cardiazol näher als dem Coramin. Eigentümlich ist ihm das dem Erwachen folgende Stadium der Lähmung.

Wir haben die Ergebnisse unserer Untersuchungen, in Zahlen ausgedrückt, nachfolgend zusammengestellt.

Tabelle. Die Zahlen bedeuten mg/100 g Ratte.

	Coramin			Cardiazol			Hexeton		
	Im Schlaf nach			Im Schlaf nach			Im Schlaf nach		
	wach	Medinal	Avertin	wach	Medinal	Avertin	wach	Medinal	Avertin
Minimale Weckdosis	—	15—20	40	—	3	2	—	4—5	2,5
Minimale Krampfdosis .	20—25	40	—*	4—5	(15)** 45	20—25	4,5	(15)*	25
Minimale tödliche Dosis	55	45	55—60	7—9	70	20—25	4,5	15	20

* Sichere minimale Krampfdosis fehlt. — ** Bei 15 Zuckungen, bei 45 Krämpfe. Näheres siehe Text.

Die untereinandergestellten Zahlen bedeuten die unter den verschiedenen Versuchsbedingungen gefundenen minimalen Dosen der einzelnen Analeptica hinsichtlich ihrer weckenden, krampfbereitenden und tödlichen Wirkung.

Für Coramin betrug im Wachzustand die tödliche Dosis etwa das Doppelte der Krampfdosis. Im Medinalschlaf hatten 15—20 mg eine Art Weckwirkung (s. o.), die zweifache Menge erzeugte Krämpfe. Die D. l. m. lag nur wenig über der geringst krampfbereitenden, war aber dreimal so groß wie die geringst weckende. Zur wirksamen Beeinflussung der Avertinnarkose gebrauchten wir mit 40 mg das Doppelte der beim Medinalschlaf notwendigen Menge. Eine sicher krampferzeugende Dosis ließ sich nicht finden. Die D. l. m. betrug nur das $1^1/_2$fache der weckenden und ließ sich von einer krampferzeugenden nicht abgrenzen.

Anders beim Cardiazol. Im Wachen lag die tödliche Dosis um ein $^3/_4$ über der krampfmachenden. Im Medinalschlaf änderte sich dieses Verhältnis nicht. Beim Avertin dagegen fielen krampfbereitende und tödliche Dosis mit 20—25 mg zusammen. Die therapeutische Breite, das ist die Spanne zwischen geringst wirksamer und geringst toxischer Dosis, war außerordentlich groß, traten doch im Medinalschlaf Zuckungen beim 5fachen, Krämpfe sogar erst beim 15fachen der geringst weckenden Menge

auf. Die tödliche Dosis lag 23fach über ihr. Im Avertinschlaf war die krampf- und toderzeugende Dosis das 10—12fache der geringst wirkenden.

Beim Hexeton fielen schon im Wachen krampfbereitende und tödliche Dosis zusammen. Ebenso scheint es sich im Medinalschlaf zu verhalten, doch war hier eine Krampfdosis nicht mit Sicherheit zu bestimmen. Sie würde mit 15 mg das 3fache der geringst weckenden von 4 5 mg betragen haben. Im Avertinschlaf fanden wir die geringst tödliche Menge um das 8fache größer als die geringst weckende. Die krampfbereitende Dosis lag eigenartigerweise über der geringst tödlichen; erst bei 25 mg Hexeton traten Krämpfe in Erscheinung, während 20 mg schon den Tod der Tiere ohne vorausgehende Krämpfe bewirkten.

Ein Vergleich der drei Analeptica untereinander ergibt, daß im Wachzustand quantitativ für Cardiazol und Coramin die gleichen Verhältnisse vorliegen, denn bei beiden war die tödliche Dosis ungefähr das Doppelte der krampfbereitenden, zum Unterschied vom Hexeton, das keine Spanne zwischen geringst toxischer und letaler Dosis aufwies.

Als dritter Vergleichspunkt tritt nach den Versuchen an schlafenden Tieren die minimale Weckdosis hinzu. Ein Blick auf die Tabelle lehrt, daß im Medinalschlaf ungefähr diejenige Menge eines jeden Analepticums gerade wirksam war, welche im Wachzustand schon Krämpfe hervorgerufen hatte. Diese Krampfdosis wurde nun im Medinalschlaf beim Coramin um das Doppelte, beim Hexeton um das ungefähr 3fache, beim Cardiazol sogar um das 9—11fache heraufgesetzt. Die therapeutische Breite war also, besonders beim Cardiazol, bedeutend. Die tödliche Dosis wuchs gegenüber der im Wachzustand festgestellten beim Hexeton um das 3fache und beim Cardiazol um das 8—10fache; beim Coramin war sie geringer als die an wachen Tieren gefundene.

Im Avertinschlaf ergaben sich andere Werte. Zum Erwecken der Tiere war von Coramin ein größeres Quantum nötig, es betrug das Doppelte der im Medinalschlaf gebrauchten und der im Wachzustand krampferzeugenden Menge. Cardiazol und Hexeton zeigten schon bei ganz geringen Dosen einen Weckeffekt. Eine sichere minimale Krampfdosis für das Coramin fehlt, beim Cardiazol und Hexeton wurde sie gegenüber dem Wachzustand durch den Schlaf um das 5—6fache erhöht. Daraus erhellt bereits, wie groß der therapeutische Bereich der letztgenannten Analeptica ist; tatsächlich betrug die geringst toxische Dosis das 10—12fache der geringst wirksamen. Toxische und tödliche Dosen lagen eng beisammen. Beim Hexeton war die krampfbereitende Dosis sogar höher als die geringst tödliche, ein Nachteil von großer praktischer Bedeutung, da das Auftreten von Krämpfen hier nicht mehr als Warnung vor Überdosierung gelten kann.

Nach allen diesen Erwägungen glauben wir sagen zu dürfen, daß das Cardiazol hinsichtlich Weckwirkung und Dosierungsmöglichkeit die besten Eigenschaften aufweist; ihm folgen in absteigender Reihe Hexeton und Coramin.

Die Ergebnisse aus unseren Versuchen vermögen neue Gesichtspunkte für weitere Untersuchungen über Wirkungsort und Wirkungsart der Schlafmittel zu bieten, aber auch einen Hinweis über die Wirkungsweise der Analeptica zu geben. In der Klinik war es bisher oft der am Krankenbett gewonnene vage Eindruck, der zur Anwendung des einen oder anderen Analepticums führte, meist unberücksichtigt der Art des hypnotischen Giftes. Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus der einzelnen Analeptica sind aber nicht gleich, und darüber hinaus ist die Wirkung des einzelnen Analepticums auch abhängig von der Art des Schlafes.

Es sei hier auf die Arbeit von Buding[16] über das Cardiazol verwiesen, ferner auf Zuntz und Tremonti[17]. Diese Autoren verglichen Coramin und Cardiazol bezüglich ihres Einflusses auf die Atmung. Sie fanden, daß Cardiazol nur auf das Atemzentrum, Coramin auch auf den Sinus caroticus wirkte. Schließlich ist auch die Arbeit von Heinrich[18] zu erwähnen, der bei aufeinanderfolgender Injektion von Cardiazol und Hexeton sogar eine Abschwächung der Wirkung auf die Atmung sah.

Systematische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schlafmitteln und Analepticis lassen sich nicht in der Klinik, sondern nur im Tierversuch durchführen, wird es doch erst durch Einhaltung gleichmäßiger Versuchsbedingungen ermöglicht, vergleichbare Resultate zu erzielen. So zurückhaltend man besonders bei Versuchen mit ausschlaggebender Beteiligung des tierischen Zentralnervensystems in der Übertragung experimentell erworbener Erfahrungen auf die Therapie am Menschen sein muß, sollen doch für die praktische Anwendung am Krankenbett einige Schlüsse gezogen werden. Es erscheint das um so eher gestattet, als es sich bei unseren Tieren ebenso wie bei der klinischen Schlafmittelvergiftung um eine toxische Beeinflussung eines in den meisten Fällen gesunden Organismus handelte.

Wie eingangs erwähnt, setzt man gegen die eine Vergiftung durch das Schlafmittel eine zweite durch das Analepticum. Die Begrenzung des Antidots nach oben und nach unten ist daher besonders schwierig und wichtig. Praktische Fälle lehren, daß nicht nur die Gefahr einer Unter-, sondern auch die einer Überdosierung besteht. Diese Gefahr würde mit der Kenntnis von der Wirkungsbreite der Analeptica bei den häufigsten Schlafmittel- und Narkoseintoxikationen gemindert werden. So ist nach unseren Versuchen die Verträglichkeit des Cardiazols in der Schlafmittelvergiftung etwa um das 10fache größer als im wachen Zustand; auch die Spanne zwischen minimaler Weckdosis und toxischer Dosis ist beim Cardiazol im Schlaf erheblich größer als im Wachen. Diese Breite ist beim Hexeton und besonders beim Coramin viel geringer. Die Gefahr der Überdosierung scheint im Avertinschlaf größer zu sein als in der Barbitursäurevergiftung. Andererseits ist zu beachten, daß die lähmende Komponente des Coramins und Hexetons bei der langwirkenden Medinalvergiftung stärker als beim Avertin additiv zum Ausdruck kommt.

[16] Arch. f. exper. Path. **157**, 143 (1930). — [17] Arch. int. Pharm. **41**, 1 (1931). — [18] Arch. f. exper. Path. **164**, 357 (1932).

Zusammenfassung.

Die Wirkung des Coramins, Cardiazols und Hexetons als Analepticum wird in Rattenversuchen geprüft. Sie ist im tiefen Schlafe gegenüber dem Wachzustand in qualitativer und quantitativer Hinsicht verändert. Außerdem ist sie abhängig von der Art des verwandten Schlafmittels (Hirnstamm- oder Hirnrindennarkoticum).

Die Analeptica werden in ihrer Wirkung miteinander verglichen. Als Vergleichswerte dienen ihre geringst weckende, die geringst krampferzeugende und die geringst tödliche Dosis.

Das Coramin hat nur eine geringe Weckwirkung. Excitation und Krämpfe sind mehr spinal-reflektorischer als cerebraler Natur. Eine lähmende Eigenschaft tritt deutlich hervor. Die tödliche Dosis liegt nur wenig über der krampfmachenden; sie beträgt im Medinalschlaf das 3fache, im Avertinschlaf das $1^1/_2$fache der geringst wirkenden Menge. Gegenüber dem Wachzustand ist die D. l. m. im Avertinschlaf unverändert, im Medinalschlaf sogar herabgesetzt.

Das Cardiazol zeigt eine schnelle und anhaltend gute Weckwirkung. Eine lähmende Eigenschaft fehlt. Excitation und Krämpfe haben im Gegensatz zu Coramin cerebralen Charakter. Der Tod wird im Medinalschlaf erst durch das Doppelte der geringst krampfbereitenden Menge hervorgerufen, während im Avertinschlaf geringst toxische und tödliche Dosis zusammenfallen. Die tödlich wirkende Menge beträgt im Medinalschlaf das 25fache, im Avertinschlaf das 11fache der geringst wirksamen Dosis. Gegenüber dem Wachzustand ist die D. l. m. um das 8—10- bzw. 3fache vergrößert.

Das Hexeton hat eine gute, aber nicht anhaltende Weckwirkung. Ihm kommt eine stark lähmende Eigenschaft zu. Nach der Art der Excitation und Krämpfe steht es zwischen Coramin und Cardiazol. Die minimale Krampfdosis ist im Medinalschlaf nicht sicher festzulegen, im Avertinschlaf übertrifft sie aber die geringst tödliche. Diese beträgt im Medinalschlaf das 3fache, im Avertinschlaf das 8fache der geringst wirksamen Menge. Gegenüber dem Wachzustand rückt die D. l. m. um das 3- bzw. 4fache herauf.

Auch die geringst toxisch wirkende Dosis aller drei Analeptica steigt im Schlafe an. Dies geschieht, wie auch mit der geringst tödlichen beim Coramin und Cardiazol, stärker im Medinalschlaf, beim Hexeton mehr im Avertinschlaf. Die therapeutische Breite ist demnach im Schlafe größer, als nach den im Wachzustand gefundenen Werten zu vermuten war.

Es wird auf die praktische Anwendung der Versuchsergebnisse hingewiesen.

Aus der 1. medizinischen Klinik der Universität Wien
(Vorstand Prof. H. Eppinger).

Über die Giftwirkung konzentrierter Salzlösungen.

Von

Fritz Lasch und Dietrich Roller.

(Eingegangen am 10. VII. 1935.)

Die günstige therapeutische Wirkung von hypertonischen Lösungen bei den verschiedensten internen Erkrankungen ist heute wohl allgemein anerkannt. Der Erfolg einer intravenösen Injektion von hochkonzentriertem Traubenzucker bei Lungenödem oder einer 10%igen Kochsalzlösung bei einer Hämoptoe ist in vielen Fällen überzeugend. Über die Wirkungsweise solcher Lösungen haben allerdings die zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen noch kein sicheres Ergebnis gezeitigt, im allgemeinen wird z. B. beim Lungenödem eine Wasserentziehung aus dem Gewebe ins Blut, bei der Lungenblutung eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes angenommen. Stejskal[1] hat in seiner „Osmotherapie" Biologie und Klinik der hypertonischen Lösungen eingehend erörtert. Daß die Verabreichung hypertonischer Lösungen im Organismus sicher nicht unbedeutende Änderungen des Stoffwechsels hervorzurufen vermag, beweist z. B. das Kochsalzfieber (Finkelstein[2], Marx[3]) und die Salzhyperglykämie beim Tier, über die erst vor kurzem von H. Jentgens[4] eingehende Untersuchungen veröffentlicht wurden. Hinsichtlich der ausführlichen Literatur sei auf die Monographien von Stejskal, Marx, Freund[5] verwiesen.

Im Verlauf experimenteller Untersuchungen über die Ionenverteilung im tierischen Organismus nach Verabreichung von Natriumsalzen beobachteten wir nach intravenöser Injektion einer hypertonischen 30%igen Lösung schwerste eigenartige Vergiftungserscheinungen, die wir in diesem Maße in der uns zugänglichen Literatur nirgends beschrieben fanden.

Als wir, um Kaninchen in möglichst kurzer Zeit mit großen Mengen einer Mischung von Natriumsalzen (22% Natrium citricum, 23% Natrium tartaricum, 30% Natrium sulfuricum, 25% Natrium phosphoricum II) parenteral anzureichern, einem Tier von 2 kg Gewicht eine 30%ige Lösung dieser Salzmischung rasch intravenös injizierten, bekam das Tier nach 3 ccm (0,9 g Salzmischung) einen schweren Streckkrampf, stieß einen Schrei aus, hatte Atemnot höchsten Grades mit Unmöglichkeit der Inspira-

---

[1] Stejskal: Osmotherapie, Wien 1924. — [2] Finkelstein: Jb. d. Kinderheilkunde **68**, 693 (1906). — [3] Marx: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin, Springer, 1934. — [4] Jentgens, H.: Biochem. Z. **277**, 273 (1935). [5] Freund, H.: Ergebn. d. inn. Med. **22**, 77 (1922).

tion und starb innerhalb weniger Minuten. Das Herz schlug noch weiter, künstliche Atmung blieb aber erfolglos. Als wir den Versuch mit 10 ccm einer 10%igen Lösung (1 g Salz) wiederholten, blieb eine solche Wirkung aus. Da der Krampfzustand in hohem Maße an den Symptomenkomplex der Tetanie erinnerte, injizierten wir bei einem neuerlichen Versuch, als das Tier im schweren Krampfzustand nicht mehr atmete und die Cornealreflexe so gut wie erloschen waren, 10 ccm Calcium-Egger (0,7 Calcium, gluconicum, 0,3 Calcium lävulinicum in 10,0 Aqua dest.) intravenös. Schon nach den ersten ccm der Calciuminjektion begann das Tier spontan zu atmen, der Krampf löste sich und nach 5 Minuten war völlige Erholung eingetreten, das Tier erhob sich von selbst und lief herum.

Diese Versuche haben wir nun oftmals mit zahlreichen Änderungen wiederholt und sind prinzipiell stets zum gleichen Ergebnis gekommen; wir haben an über 50 Kaninchen den Ablauf der Vergiftung beobachtet, Veränderungen der Organe und des Blutes verfolgt. Die Ergebnisse seien nachstehend in Kürze mitgeteilt.

I. Ablauf des Vergiftungsbildes.

Nach der in die Ohrvene vorgenommenen Salzinjektion (Dauer 15 Sekunden) verging eine Pause von $^3/_4$—1 Minute, während der sich die Tiere vollkommen normal verhielten. Sie saßen ruhig auf dem Tisch. Dann begann sich der Oberkörper aufzurichten, die Atmung wurde vertieft, oft kam es zu einem initialen lauten Schrei und dann begannen so starke Streckkrämpfe, daß die Tiere, falls nicht festgehalten, vom Tisch weit weggeschleudert wurden. Sehr rasch kam es dann zu schwerster Atemnot, das Einatmen wurde unmöglich, der Brustkorb war starr fixiert. Dann wurde die Skelettmuskulatur dauernd kontrahiert, das Tier fiel auf die Seite und binnen kurzem trat der Tod ein, wenn nicht zu diesem Zeitpunkt eine intravenöse Calciuminjektion erfolgte.

Bei der Sektion der Tiere fand sich bei einem größeren Prozentsatz (25%) makroskopisch ein mehr oder minder starkes Lungenödem mit einer sehr eiweißreichen Flüssigkeit (z. B. 3,72% Eiweiß), ferner ein schlaffes, dilatiertes Herz und eine akut gestaute Leber. Warum nicht in allen Fällen ein Lungenödem zu beobachten war, ist nicht einwandfrei zu entscheiden; doch gewannen wir den Eindruck, daß es besonders die Tiere waren, deren Vergiftungserscheinungen bis zum Tode etwas längere Zeit währten. Damit steht auch die Beobachtung in Übereinstimmung, daß bei allen Tieren, die klinisch bereits Zeichen des Lungenödems boten, die Calciuminjektion ohne Erfolg blieb. Wichtig erscheint auch die Tatsache, daß Tiere, die sich anscheinend auf die Calciuminjektion wieder vollkommen erholt hatten und normal atmeten, sich aber noch auffallend ruhig verhielten, in vielen Fällen Anzeichen eines rasch einsetzenden Lungenödems boten, an dem sie dann zugrunde gingen, wenn man sie zum Umher-

laufen veranlaßte. Histologisch war in den daraufhin untersuchten Fällen das Gehirn normal, das Lungenödem teils diffus, teils fleckförmig. Bei manchen Tieren fehlte das Ödem, dafür war eine schwere Stauungshyperämie der Lungenkapillaren mit teilweisem Blutaustritt in die Alveolen vorhanden. Die unmittelbar nach erfolgreicher Calciuminjektion durch Nackenschlag getöteten Tiere boten makroskopisch und mikroskopisch ein normales Bild. In einzelnen Versuchen, bei denen absichtlich eine zu geringe Dosis injiziert worden war, auf die sich das Tier spontan erholte, konnten in Intervallen von je 5 Minuten mehrmals mit der gleichen Salzmenge dieselben Erscheinungen in kaum abgeschwächtem Maße hervorgerufen werden, z. B. bei einem 2600 g schweren Tier mit je 3,5 ccm 30%iger Natrium-Salzgemischlösung dreimal mit gleichem Erfolg.

II. Abhängigkeit von Zusammensetzung und Konzentration der Salzlösungen.

Die Giftwirkung war nur mit hochkonzentrierten Lösungen (20—30%) der entsprechenden Salze auslösbar. Die wirksame Dosis richtete sich ferner nach dem Gewicht des Tieres. Es war prinzipiell ohne Bedeutung, ob als Kation Natrium oder Lithium verwendet wurde. Kalium wurde seiner herzschädigenden Wirkung wegen nicht untersucht. Ebenso waren die verschiedensten Anionen (Chlorid, Sulfat, Tartrat, Phosphat II, Citrat) imstande, die gleiche Wirkung zu erzeugen. Die injizierten Salzlösungen waren stets neutral oder schwach sauer (p_H 6,8—7,0), niemals alkalisch. Es gelang der Versuch also mit anorganischen Lösungen (Natriumphosphat 22%, Natriumsulfat 20%, Natriumchlorid 30%, Lithiumsulfat 20%, Lithiumchlorid 30%) wie organischen Verbindungen (Natriumcitrat 22%, Natriumtartrat 22%). Ferner mit dem bereits oben erwähnten Natriumsalzgemisch in 30%iger Lösung.

Der Erfolg der Calciuminjektion war in hohem Maße von der Zeitspanne abhängig, in der es gelang, nach Eintritt der Salzwirkung die intravenöse Injektion zu verabreichen. 2—3 Minuten nach dem geschilderten Zeitpunkt war sie bereits wirkungslos, ebenso wenn die verabreichte Salzmenge zu groß war. Injizierte man das Calcium vor der Salzlösung, so blieb deren Wirkung aus. Nachstehend werden einige Versuche wiedergegeben:

1. Ein Kaninchen von 2000 g erhält 5 ccm 30%ige NaCl-Lösung intravenös. Trotz sofortiger Injektion von 10 ccm Calcium stirbt das Tier.

2. Ein Kaninchen von 2000 g erhält 3,5 ccm 30%ige NaCl-Lösung intravenös. Darauf schwerste Erscheinungen, wie oben beschrieben. Sofortige Erholung auf 10 ccm Calcium.

3. Ein Kaninchen von 2100 g erhält 4 ccm 30%ige Natrium-Salzgemischlösung intravenös. Schwerste Krämpfe, Atemsperre. Auf 10 ccm Calcium einige spontane Atemzüge, daß Tier erholt sich aber nicht mehr und stirbt.

4. Ein Kaninchen von 2000 g erhält 3 ccm 30%ige Natrium-Salzgemischlösung intravenös. Dieselben schweren Erscheinungen wie bei Tier Nr. 3. Auf 10 ccm Calcium sofortige restlose Erholung.

III. Angriffspunkt der Wirkung.

Um zu entscheiden, ob dem Zentralnervensystem ein wesentlicher Anteil an der Giftwirkung zukommt, haben wir eine Anzahl von Versuchen unter ganzer oder teilweiser Ausschaltung desselben vorgenommen. Es wurde stets die Wirksamkeit der Dosis an gleich schweren Kontrolltieren festgestellt.

1. Gesamtnarkose mit Äther oder Äthylurethan (5 ccm 25%ige Lösung pro kg subkutan) beeinflußt prinzipiell weder die Vergiftung noch die Calciumwirkung auf diese. Vielleicht waren in einzelnen Versuchen die Krämpfe eine Spur schwächer.

2. Hirnstammnarkotica (1,5 ccm 10%ige Luminal-Natriumlösung pro kg subkutan) sind ebenfalls ohne Einfluß.

3. Nach Halsmarkdurchschneidung in Urethannarkose mit künstlicher Atmung fallen naturgemäß die Krämpfe der peripheren Muskulatur infolge Durchschneidung der motorischen Bahnen fort, die Atemstörung und der Tod der Tiere ist aber ähnlich wie bei den Kontrollen.

4. Durch Versuche mit ohne Narkose eingebundener Trachealkanüle und künstlicher Atmung konnte der Beweis erbracht werden, daß es sich bei der Vergiftung nicht um einen Tod infolge Erstickung durch den Dauerkrampf der Muskulatur handeln konnte. Es kam zu Krämpfen, schwerstem Lungenödem und Tod trotz fortdauernder ausreichender Lungenatmung.

IV. Chemische Blutuntersuchung.

Wir haben insgesamt 15 Tiere, von denen 9 Salztiere mit und ohne Calciumbehandlung waren, unmittelbar nach dem Versuch entblutet und das Serum auf Calcium, Kalium, Natrium, Magnesium, Chlor und Cholesterin, ferner das Gesamteiweiß und seine Fraktionen sowie in einem Teil der Fälle die Refraktion untersucht. Alle Bestimmungen erfolgten nach den Mikromethoden von F. Rappaport[6]. Die verwendeten Sera waren nicht hämolytisch.

Die nachstehenden Tabellen zeigen übersichtlich die Resultate.

Auf den ersten Blick ist klar ersichtlich, wie alle Tiere mit reiner Salzvergiftung wesentlich geringere Calciumwerte aufweisen als die Kontrolltiere (Mittelwert 9,24 mg% gegen 15,65 mg%), während die durch die nachträgliche Calciuminjektion geretteten Tiere eine entsprechende Hypercalcämie (42,5 mg% Mittelwert) aufweisen. Umgekehrt verhalten sich naturgemäß die Natriumzahlen, die bei den vergifteten Tieren infolge

[6] Rappaport, F.: Mikrochemie des Blutes. Wien, Haim, 1935.

Tabelle 1. Kontrolltiere.

	Ca in mg%	K in mg%	Mg in mg%	Na in mg%	Cl als NaCl in mg%	Gesamteiweiß in %	Albumin in %	Globulin in %	Rest-N in mg%	Cholesterin in mg%	Refraktion in %
	22	17,8	7,8	354	550	6,0	3,38	2,25	25	80	
	15,4	19,2	1,57	327	556	6,9	5,4	1,5	43,5	60	
	14,3	18,9	3,1	329	544	8,1	5,3	2,8	25	66	8,28
	13,5	16,6	3,25	321	491	6,8	3,7	3,1	28	60	
	13,5	19,9	4,0	362	538	6,3	3,3	3,0	38	60	
	15,2	16,9	3,76	330	558	6,7	4,6	2,1	36	60	
Mittelwerte:	15,6	18,1	3,91	337	539						

Tabelle 2. Salztiere.

3,0 ccm 30% ige Na-Mischung	6,5	48,8	0,65	590	503	4,45	2,1	2,35	57	60	
4,0 ccm 30% ige Na-Mischung	9,0	41,9	0,7	639	450	3,75	2,5	1,2	56	90	
3,0 ccm 20% iges NaCl	9,6	46,8	0,3	486	1064	4,95	3,1	1,85	33	60	4,77
4,0 ccm 20% iges NaCl	10,2	46,2	2,64	420	912	4,6	2,9	1,7	58	60	4,49
4,0 + 4,0 ccm 30% ige Na-Mischung . . .	10,9	44,0	3,65	523	1006	5,1	2,3	2,8	31	60	4,85
Mittelwerte:	9,2	45,5	1,59	511	787						

Tabelle 3. Salztiere mit nachfolgender Injektion von 10 ccm Calcium.

3,0 ccm 20% iges NaCl	30,0	51,0	0,9	362	714	4,4	2,75	1,63	61	70	
4,0 ccm 20% iges NaCl	38,0	63,2	0,98	384	830	4,1	2,1	2,0	34	65	3,87
3,0 ccm 30% ige Na-Salzmischung . . .	52,0	49,1	2,45	363	480	5,5	2,65	2,85	48	180	
4,0 ccm 30% ige Na-Mischung	50,4	44,0	0,25	466	422	4,6	2,6	2,0	47	180	
Mittelwerte:	42,6	51,8	1,14	394	611						

der Natriumsalzinjektion wesentlich erhöht sind. Besonders auffallend sind aber die im allgemeinen die Werte der Kontrolltiere wieder erreichenden Natriumzahlen nach Calciuminjektion. Das Magnesium zeigt bei den meisten Salztieren, auch bei den nachträglich mit Calcium behandelten, niedrigere Werte als die Kontrollen. Kalium war stets erhöht, auch hier bei allen Tieren mit und ohne Calciumbehandlung, ohne daß die injizierten Lösungen Kalium enthalten hätten. — Refraktion und Gesamteiweißbestimmung zeigen fast ausnahmslos eine deutliche, beträchtliche Verminderung infolge Hydrämie. Die Eiweißfraktionen selbst sind nicht eindeutig verschoben; bei einer Anzahl von Versuchen kam es zu einer Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine. Dieser Befund ist aber keineswegs regelmäßig anzutreffen. Der Reststickstoff ist in den meisten Versuchen erhöht. Das Cholesterin weist in den reinen Salzversuchen keine wesentlichen Änderungen auf, bei zweien der mit Calcium nachbehandelten Tiere ist es vermehrt.

Wenn wir die hier in Kürze mitgeteilten Versuche zusammenfassend besprechen wollen, so ergibt sich, daß die rasche intravenöse Injektion organischer oder anorganischer, annähernd neutraler Natrium- oder Lithiumsalze in hohen Konzentrationen von 20—30% (Phosphat, Tartrat, Citrat, Sulfat, Chlorid) imstande ist, beim Kaninchen eine schwere letale Vergiftung mit tetanischen Muskelkrämpfen und Atemsperre zu erzeugen. Als Ursache für dieses schwere Vergiftungsbild möchten wir in erster Linie die hochgradige Verschiebung im Ionengleichgewicht des Blutes (Hypocalcämie, Natrium- und Kaliumvermehrung) verantwortlich machen, durch die die tetanischen Krämpfe und anschließend daran Herzlähmung mit Stauungsorganen und Lungenödem hervorgerufen wurde. Durch eine rechtzeitig verabreichte intravenöse Calciuminjektion konnten die Tiere gerettet werden.

Ähnliche Beobachtungen scheinen bis nun weder im Tierversuch noch bei therapeutischen Natriumsalzinjektionen veröffentlicht worden zu sein. Allerdings erfolgen diese ja in weit geringeren Konzentrationen als in den hier mitgeteilten Versuchen. Auch wir fanden bei Anwendung 10%iger Lösungen keine solchen Erscheinungen. Die Verwendung hochkonzentrierter 20—30%iger Natriumsalzlösungen würde jedoch nach den hier mitgeteilten Resultaten beim Menschen nicht unbedenklich sein und dürfte jedenfalls nur mit größter Vorsicht geschehen. Bei Zeichen irgendeiner Schädignug wäre eine sofortige intravenöse Injektion von organisch gebundenem Calcium angezeigt.

Zusammenfassung.

1. Stark hypertonische (20—30%) intravenöse Injektionen von Natrium- (oder Lithium-)sulfat, -tartrat, -phosphat II, -citrat, -chlorid verursachen bei entsprechender Dosierung beim Kaninchen eine letale Vergiftung mit tetanischen Krämpfen, Atemsperre, Herzschwäche (eventuell Lungenödem). Die Ursache hierfür dürfte nach den chemischen Befunden in einer schweren Verschiebung des Ionengleichgewichts im Blute (Calciumverminderung, Kalium- und Natriumerhöhung) zu suchen sein.

2. Durch eine kurz vorhergehende oder rechtzeitig nach Eintritt der Vergiftung verabreichte intravenöse Injektion von organisch gebundenem Calcium kann eine völlige Erholung bzw. Aufhebung der Vergiftung bewirkt werden, jedoch nur, wenn es noch nicht zu Erscheinungen des Lungenödems gekommen ist.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Über die Giftigkeit reifer Mohnköpfe.

Von

R. Bunge.

(Eingegangen am 27. VII. 1935.)

Die Giftigkeit reifer Mohnköpfe war schon vor Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die ihren Ursprung zum Teil in der Beobachtung tödlicher Vergiftungen von Kindern mit Aufgüssen völlig ausgereifter Früchte hatten[1]. Da Morphin fast ausschließlich als Vergiftungsursache in Betracht gezogen wurde, erstreckten sich die quantitativen Untersuchungen vornehmlich auf dieses Alkaloid. Jedoch schwanken die Angaben in der Literatur über den Morphingehalt reifer Mohnköpfe zum Teil nicht unerheblich. So fand Heiduschka[2] in reifen Mohnköpfen nur 0,016—0,068% Morphin, während Fuchs[3] sowie v. Itallie und Steenhauer[4] in denselben Morphin in der beträchtlichen Menge von 0,4 bzw. 0,35—0,5% nachweisen konnten. Diese Schwankungen sind nach Tschirch[5] durch individuelle wie durch Jahrgangsschwankungen bedingt, außerdem steigt mit dem Heranreifen der Frucht auch der Prozentgehalt an sogenannten Ballaststoffen wie Cellulose und täuscht so ein Sinken des Alkaloidgehaltes vor[5]. Bemerkenswert ist außerdem, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen reifen und unreifen Mohnköpfen in bezug auf ihren Alkaloidgehalt nicht besteht, da bei der Reife die Alkaloide nicht verschwinden. Allan Malin-Punkalaidun[6] fand z. B. in unreifen Kapseln 0,02—0,05% Morphin, in reifen Mohnköpfen dagegen 0,018% Morphin. Nach Tschirch[5] verschwinden die Alkaloide erst, wenn die ganze Pflanze abstirbt.

In bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen beobachtete H. Führer, daß weiße Mäuse nach subcutaner Injektion einer alkalisch-ätherischen Ausschüttelung eines alkoholischsauren Extraktes reifer Mohnköpfe unter Erscheinungen eingehen, die qualitativ nicht einer reinen Morphinvergiftung entsprachen, quantitativ in bezug auf die Giftigkeit und unter Berücksichtigung der Schwerlöslichkeit von Morphin in Äther einen unwahrscheinlich hohen Morphingehalt der reifen Mohnköpfe bedingten bzw. die Anwesenheit von Nebenalkaloiden des Morphins als wirksame Substanzen wahrscheinlich machten. Die Extrakte konnten neben

[1] Ledden-Hülsebosch: Apoth.-Z. **1902**, S. 59. — [2] Heiduschka, Schweiz. Apoth.-Z. **57**, 447 (1919). — [3] Fuchs, L.: Pharmazeutische Monatshefte 1932. — [4] v. Itallie, L. u. A. J. Steenhauer: Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1927**, S. 698. — [5] Tschirch: Handb. d. Pharmakognosie III, S. 637, Leipzig 1923. — [6] Allan Malin-Punkalaidun: Ber. d. Dtsch. Pharmaz. Ges. **17**, 698 (1907).

Morphin, außer Narcein und Papaverin, die praktisch in Äther unlöslich sind, noch zahlreiche Nebenalkaloide des Morphins enthalten.

Die Angaben über den Nebenalkaloidgehalt reifer Mohnköpfe gehen in der Literatur jedoch auch auseinander. So gibt Fuchs[3] in Übereinstimmung mit v. Itallie und Steenhauer[4] an, in reifen Mohnköpfen weder Narkotin noch ein anderes aus saurer Lösung ausschüttelbares Opiumalkaloid mit Sicherheit nachweisen zu können. Winkler[7] fand dagegen in reifen Mohnköpfen Narkotin, während Allan Malin-Punkalaidun Narkotin + Codein in Mengen von 0,028% nachweisen konnte. Deschamps D'Avallon[8] fand neben Morphin Meconsäure und Narkotin, auch Papaverin in reifen Früchten.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit und die mir von Herrn Prof. Führer gestellte Aufgabe war daher, reife Mohnköpfe in erster Linie auf pharmakologischem Wege auf ihre Giftigkeit zu untersuchen und im Tierversuch zu ermitteln, welche Bedeutung den Nebenalkaloiden des Morphins für die Giftigkeit reifer Früchte zukommt. Zur Untersuchung gelangten „Fructus Papaveris maturi sowie immaturi sine semine concis. bzw. pulv. gross." der Firma Caesar & Loretz in Halle.

Nachweis des Morphins.

Die Wiederholung der Versuche in der Weise, wie sie von H. Führer durchgeführt wurden, führte zu den gleichen Ergebnissen. Zu diesem Zwecke wurden reife bzw. unreife Mohnköpfe auf dem schwach siedenden Wasserbad mit 70%igem salzsaurem Alkohol extrahiert. Nach beendeter Extraktion wurde das Gemisch filtriert und der Alkohol abdestilliert. Die verbleibende wässerig-saure Lösung wurde nun mit Soda alkalisch gemacht und nach beendeter CO_2-Entwicklung einer ausgiebigen Ätherextraktion unterworfen. Hierauf wurde der Äther nach Zusatz einiger ccm stark verdünnter Salzsäure vorsichtig abgedampft und von der hierbei resultierenden Lösung einer Maus 1 ccm subcutan injiziert. Die Menge an Salzsäure, die dem Äther zugesetzt wurde, mußte so bemessen werden, daß nach der Neutralisation mit Soda keine hypertonische Salzlösung zur Injektion gelangte, da weiße Mäuse bekanntlich unter der Einwirkung einer solchen Lösung unter Krämpfen eingehen.

Versuche an Mäusen.

Der Kürze halber seien im folgenden von den zahlreichen Versuchen nur einige charakteristische Beispiele herausgegriffen, aus denen die übereinstimmend erzielten Resultate besonders klar hervorgehen. Zur Verwendung kamen weiße Mäuse von 17—24 g Gewicht, die aus der gleichen Zucht

[7] Winkler: Buchn. Rep. **39**, 468 (1832); **1**, 241 (1835; **3**, 289 (1835); **9**, 1 (1837). — [8] Deschamps D'Avallon, C. r. **63**, 541; Ann. phys. **1864**.

stammten. Die Einstichstelle wurde bei jedem Versuchstier mit einer kleinen Gefäßklemme geschlossen.

Als sicher tödliche Dosis für die Maus erwies sich der Extrakt von 0,3 g reifen Mohnköpfen pro Gramm Maus. Dieser wurde erhalten, indem z. B. der Extrakt von 30 g reifen Mohnköpfen auf 5 ccm eingeengt wurde und hiervon 1 ccm einer 20 g schweren Maus subcutan injiziert wurde.

Maus, 17 g Gewicht.

Injektion: 0,3 g/g = 5,1 g Gesamtmenge. Atemfrequenz 198. Nach 10 Min. S-förmige Schwanzhaltung. Nach 15 Min. Verminderung der Atemfrequenz auf 170. Nach 20 Min. bei gesteigerter Reflexerregbarkeit allmählich sich steigernde spastische Paresen der Hinterbeine. Nach 30 Min. beginnende Krämpfe. Nach 40 Min. starke tetanische Krämpfe. Atemfrequenz übernormal gesteigert (260). Nach 45 Min. Aufhören der Krämpfe. Tier sinkt erschöpft zusammen. Nach 46 Min. tritt der Tod unter Aussetzen der Atmung ein.

Tabelle 1.

Gewicht der Maus in g	Trocken-substanz pro g Maus in g	Gesamtmenge Trocken-substanz in g	Tödliche Wirkung	Gewicht der Maus in g	Trocken-substanz pro g Maus in g	Gesamtmenge Trocken-substanz in g	Tödliche Wirkung
19	0,2	3,8	0	18,5	0,30	5,5	+
17	0,2	3,4	0	20,5	0,30	6,1	+
18,5	0,25	4,6	0	22	0,30	6,6	+
18	0,25	4,5	0	21	0,30	6,3	+

Die beobachteten Erscheinungen ergaben also, daß weiße Mäuse unter der Einwirkung solcher Extrakte unter allgemeinen Krämpfen eingingen. Auffallend war gegenüber einer Morphinvergiftung die teilweise nicht unerheblich erhöhte Atemfrequenz (260/198), denn schon 0,2 mg/g Morphin bewirken nach Rikl[9] nach subcutaner Injektion bei der weißen Maus innerhalb 1 Stunde eine Atemfrequenzverminderung auf 39% des Normalwertes (86/218), also eine Dosis, die nur $^1/_6$ der von Schmitz[10] für die weiße Maus ermittelten tödlichen Morphindosis darstellt (1,2 mg/g).

Diese Atemfrequenzsteigerung ließ die Anwesenheit eines Krampfgiftes für wahrscheinlich erscheinen, denn nach v. Schröder[11] kann auch Codein im Tierversuch erregend auf das Atemzentrum wirken. Rikl[9] beobachtete dagegen bei seinen Versuchen mit Codeinphosphat und -chlorhydrat an der weißen Maus bei Dosen bis zu 0,6 mg/g Verlangsamung der Atemfrequenz auf die Hälfte, während größere Dosen von 1,25 mg/g unmittelbar zu Krämpfen und nach 20 Minuten zum Tode führten. Eine narkotinähnliche, dem Morphin gegenüber antagonistische Wirkung auf das Atemzentrum, wie sie von W. Straub[12] und Caesar[13] beobachtet

[9] Rikl, A.: Arch. f. exper. Path. **127**, 188 (1927). — [10] Schmitz, F.: Ebenda **118**, 358 (1926). — [11] v. Schröder, W.: Ebenda **17**, 96 (1883). — [12] Straub, W.: Biochem. Z. **41**, 419 (1912); **57**, 156 (1913). — [13] Caesar, H.: Ebenda **42**, 316 (1912).

wurde, ist nach v. Schröder eher von dem strychninähnlich wirkenden Thebain zu erwarten. So konnte auch Rikl schon bei Thebaindosen von 0,001 mg/g kurzdauernde Atemfrequenzsteigerungen von 5—20% an der Maus beobachten. Bei der Beurteilung dieser Dosen muß jedoch berücksichtigt werden, daß sich verschiedene Mäusestämme gegen gleiche Giftmengen verschieden verhalten können, wie dies aus den Versuchen von Schmitz[14] deutlich hervorgeht, der als tödliche Morphindosis an der Maus ungefähr das Doppelte von dem fand, was Führer und andere Autoren festgestellt hatten.

Um nun zu ermitteln, inwieweit außer Morphin Nebenalkaloide des Morphins die beobachteten Krämpfe an der Maus hervorgerufen hatten und welche Nebenalkaloide die Atemfrequenzsteigerung bedingten, mußten bei den weiteren pharmakologischen Untersuchungen Extrakte verwandt werden, in denen das Morphin als wirksame Substanz fehlte. Aus diesem Grunde wurden die Extrakte anstatt mit Soda mit Natronlauge alkalisch gemacht, um vor allem Morphin auf Grund seiner phenolischen Hydroxylgruppe in die wasserlösliche Natriumverbindung überzuführen. Hierauf wurden sie mit Chloroform mehrfach gründlich ausgeschüttelt, wodurch Narkotin, Papaverin, Thebain und Codein, soweit vorhanden, in die Chloroformschicht gehen mußten, während Morphin und Narcein in der alkalischen Schicht verblieben.

Diese alkalische Lösung wurde nun zunächst zum chemischen sowie pharmakologischen Nachweis des Morphins weiterverarbeitet. Hierzu wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt, um Narcein, falls vorhanden, in Form des Chlorhydrates zu entfernen. Der sauren Schicht wurde nach Alkalisierung mit n-Ammoniak durch Ausschütteln mit Chloroform, dem 10% Alkohol zugesetzt waren, das Morphin entzogen. Das Chloroform wurde nach Trennung der beiden Schichten unter Zusatz einiger ccm Salzsäure unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad vorsichtig verdampft. Wurde die verbleibende Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und die wässerige Lösung dieses Rückstandes mit einigen Tropfen Eisenchloridlösung versetzt, so trat die das Morphin als Phenol charakterisierende Blaufärbung auf. Zum Nachweis des Morphins nach Marquis mit einem Gemisch von 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 2—3 Tropfen 40%iger Formaldehydlösung, wurde die morphinhaltige salzsaure Lösung wieder mit n-Ammoniak alkalisiert und mit Chloroform unter Zusatz von 10% Alkohol ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand ergab mit dem Marquisschen Reagens die für Morphin charakteristische Rot-Violettfärbung. Zum pharmakologischen Nachweis des Morphins nach Straub und Herrmann[15] wurde die wässerige Lösung, die das salzsaure Morphin enthielt,

[14] Schmitz, F.: Arch. f. exper. Path. **118**, 358 (1926). — [15] Herrmann, O.: Biochem. Z. **39**, 216 (1912).

einer Maus unter die Rückenhaut gespritzt. Die sehr bald auftretende S-förmige Schwanzhaltung zeigte deutlich die Anwesenheit von Morphin an und kann in Verbindung mit den chemischen Farbreaktionen als sicherer Nachweis für Morphin gewertet werden.

Nachweis der Nebenalkaloide.

Von besonderem Interesse war nun die pharmakologische Untersuchung des die Nebenalkaloide enthaltenden Chloroformauszuges, der nach Abtrennung der das Morphin und Narcein enthaltenden alkalischen Schicht erhalten worden war. Dieser Extrakt ergab keine Morphinreaktion mehr.

Versuche an Mäusen.

Zur Verwendung gelangten wiederum aus gleicher Zucht stammende weiße Mäuse, die in der schon oben angegebenen Weise behandelt wurden. Als sicher tödliche Dosis von morphinfreien Extrakten erwies sich für die Maus ein Extrakt von 0,35—0,4 g Trockensubstanz pro Gramm Maus.

Maus, 20 g Gewicht.

Injektion: 0,35 g/g = 7 g Gesamtmenge. Atemfrequenz 211. Nach 8 Min. S-förmige Schwanzhaltung. Nach 12 Min. erhöhte Reflexerregbarkeit. Beginnende Krämpfe. Atemfrequenz 280. Nach 15 Min. erträgt die Maus unter heftigen allgemeinen Krämpfen Seitenlage. Nach 20 Min. Nachlassen der Krämpfe. Maus völlig erschöpft. Nach 23 Min. Maus in erneutem Krampfanfall eingegangen.

Tabelle 2.

Gewicht der Maus in g	Trockensubstanz pro g Maus in g	Gesamtmenge Trockensubstanz in g	Tödliche Wirkung	Gewicht der Maus in g	Trockensubstanz pro g Maus in g	Gesamtmenge Trockensubstanz in g	Tödliche Wirkung
18,5	0,3	5,5	0	19,5	0,35	6,8	+
18	0,3	5,4	0	17	0,35	5,9	+
20	0,3	6,0	+	22	0,35	7,7	+

Bei diesen Versuchen fiel auf, daß die Atemfrequenz im Gegensatz zu den ersten Untersuchungen von Anfang an beschleunigt war. Als Ursache für die Mäuseschwanzreaktion kamen nach den Untersuchungen von Straub[12] und seinen Mitarbeitern in erster Linie Codein und Thebain in Betracht. Auch die Atemfrequenzsteigerung und der strychninähnliche Verlauf der Krämpfe, denen die Mäuse erlagen, wiesen nach den Versuchsergebnissen von Rikl[9] und v. Schröder[11] auf diese Alkaloide hin. Wenn auch die pharmakologische Untersuchung der morphinfreien Extrakte an der Maus im Vergleich mit den unter Einwirkung morphinhaltiger Extrakte erzielten Ergebnissen kein wesentlich neues Vergiftungsbild ergaben, so konnte doch als neues Ergebnis verzeichnet werden, daß die

morphinfreien Extrakte ebenso wie die morphinhaltigen an der Maus Krämpfe hervorrufen, und daß die besonders dem Thebain eigene Atemfrequenzsteigerung bei den morphinfreien Extrakten mehr im Vordergrund stand.

Die Möglichkeit, besonders Thebain durch seine eklatant krampfmachende Wirkung am Frosch nachzuweisen, machte es naheliegend, die Wirkung der morphinfreien Extrakte auch am Frosch zu studieren.

Versuche an Fröschen.

Zur Verwendung kamen frisch gefangene Temporarien im Gewicht von 10—20 g. Als sicher tödliche Dosis wurde für den Frosch ein Extrakt von 0,45—0,5 g Trockensubstanz pro Gramm Frosch ermittelt.

Temporarie, 17 g Gewicht.

Injektion: 0,45 g/g = 7,6 g Gesamtmenge. Nach 10 Min.: Frosch sperrt in kurzen Abständen das Maul auf. Nach 12 Min. gesteigerte Reflexerregbarkeit. Nach 13 Min. spontan erfolgende starke tetanische Krämpfe mit ausgeprägtem Opistotonus. Krämpfe halten über 1 Stunde an. Nach 90 Min. Krämpfe sind nur noch durch akustische Reize auszulösen. Nach 2 Stunden auf akustische oder Berührungsreize nur noch leichte Zuckungen. Starke Dunkelfärbung der Haut. Nach 3 Stunden Frosch reflexlos. Zirkulation in den Schwimmhäuten nur noch schwach wahrnehmbar. Nach 6 Stunden Frosch in Totenstarre. Herz schlägt bei der Sektion noch schwach.

Tabelle 3.

Gewicht der Temporarie in g	Trockensubstanz pro g Frosch in g	Gesamtmenge Trockensubstanz in g	Tödliche Wirkung	Gewicht der Temporarie in g	Trockensubstanz pro g Frosch in g	Gesamtmenge Trockensubstanz in g	Tödliche Wirkung
20	0,35	7,0	0	21,5	0,45	9,6	+
22	0,35	7,7	0	19	0,45	8,5	+
19	0,40	7,6	0	17	0,45	7,6	+

Bei der Injektion eines solchen Extraktes in den Brustlymphsack eines Frosches trat schon nach kurzer Zeit gesteigerte Reflexerregbarkeit auf, die sehr bald in spontan erfolgende schwere tetanische Krämpfe überging. Nach 1—2 Stunden ging das tetanische Stadium in ein Lähmungsstadium über. Interessant war, daß die schon von Baxt[16] unter Theba-ineinwirkung auf Frösche beschriebene anfängliche Pupillenverengerung unter der Einwirkung der morphinfreien Extrakte mehrfach deutlich beobachtet werden konnte. Auffällig war außerdem der stark ausgeprägte Opistotonus bei den Fröschen während der Krämpfe, der in dieser Form wohl mit reinem Thebainchlorhydrat, dagegen mit keinem anderen Neben-

[16] Baxt, zitiert nach v. Schröder: Arch. f. exper. Path. **17**, 136 (1883).

alkaloid des Morphins erzielt werden konnte. Ebenso fiel die starke Dunkelfärbung auf, die die Frösche durchweg unter der Einwirkung der Extrakte annahmen, und die mit Thebain nur in einem Falle, mit Codein dagegen mehrfach erzielt werden konnte.

Unter Berücksichtigung des beobachteten Lähmungszustandes bei den Fröschen konnte an die Möglichkeit einer narkotischen krampflösenden Wirkung von Papaverin neben anderen Krampfgiften gedacht werden, denn nach Baxt können Thebain- und Strychninkrämpfe am Frosch durch Papaverin verhindert oder zum Schwinden gebracht werden. Als krampferregende Komponente des morphinfreien Extraktes kam Papaverin jedoch kaum in Betracht, denn nach v. Schröder[17] ist mit Papaverin erst nach wiederholten Gaben von 3—5 mg Tetanus zu erzielen. Spontan erfolgende tetanische Krämpfe sind dagegen nur selten zu beobachten. Gibt man von vornherein größere Dosen von etwa 30 mg, so fällt das tetanische Stadium häufig ganz fort, und das narkotische geht unmittelbar in Lähmung über. Zunehmend tetanisierende Eigenschaften sind schon beim Narkotin zu beobachten, so haben nach v. Schröder Dosen von 50—70 mg beim Frosch vorwiegend krampferregende Wirkung. Codein löst schon bei Dosen von 20—30 mg unter Überspringen des narkotischen Stadiums tetanische Krämpfe aus. Bei Thebain stehen dagegen die tetanisierenden Eigenschaften völlig im Vordergrund. So lösen nach Baxt Dosen von 0,75 mg beim Frosch nach subcutaner Injektion zunächst erhöhte Reflexerregbarkeit und hierauf lang anhaltende tetanische Krämpfe aus.

Dieses Bild der Thebainvergiftung entspricht weitgehend den Versuchsergebnissen mit morphinfreien Extrakten an Fröschen, wenn auch das Lähmungsstadium die gleichzeitige Anwesenheit eines vorwiegend narkotisch wirksamen Opiumalkaloids wie Papaverin, oder eines tetanisch wie narkotisch wirksamen Alkaloids wie Narkotin oder vor allem Codein wahrscheinlich machte. Bei dem Vergleich der von anderen Autoren aufgeführten Dosen mit den erzielten Versuchsergebnissen mußte jedoch berücksichtigt werden, daß, abgesehen von den verschiedenen äußeren Umständen, unter denen die Versuche jeweils vorgenommen wurden, außer den schon eingangs erwähnten Zuchtverschiedenheiten auch Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke der verwandten Präparate nicht ohne Einfluß auf die Versuchsergebnisse sein konnten. Quantitative Erwägungen konnten deshalb auf Grund der erzielten Ergebnisse nicht angestellt werden.

Wenn auch die an Mäusen mit morphinfreien Extrakten erzielten Krämpfe in ihrem strychninähnlichen Verlauf, ebenso wie die spontan erfolgenden schweren tetanischen Krämpfe am Frosch durch diese Extrakte, in erster Linie auf Thebain als wirksame Substanz schließen ließen,

[17] v. Schröder, W.: Arch. f. exper. Path. **17**, 136 (1883).

so konnte doch erst ein klares Bild erhalten werden, wenn der morphinfreie Extrakt von den das Vergiftungsbild der Krämpfe durch ihre vorwiegend narkotischen Eigenschaften antagonistisch beeinflussenden Alkaloiden Papaverin und Narkotin zunächst befreit wird. Zu diesem Zweck wurde der die Nebenalkaloide enthaltende Chloroformauszug vorsichtig über einigen ccm 5%iger Essigsäure abgedampft, diese Lösung mit n-Natronlauge bis auf schwach sauer auf Lackmus neutralisiert und dann mit einigen ccm Natriumacetatlösung versetzt. Nach 24stündigem Stehen hatte sich eine geringe Menge Niederschlags abgesetzt, mit der aber weder für Papaverin noch für Narkotin charakteristische Reaktionen ausgeführt werden konnten. Das Filtrat dieser Acetatfällung wurde nun mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther mehrfach gründlich ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Äthers, eine gelbliche Substanz, die sowohl Thebain wie Codein enthalten konnte, wurde in einigen ccm stark verdünnter Salzsäure gelöst und nach Neutralisation mit Soda wiederum Fröschen und Mäusen injiziert. Das Vergiftungsbild entsprach vollkommen den oben angeführten Versuchsergebnissen. Auf Grund der Tatsache, daß außer Thebain und Codein kein anderes Nebenalkaloid des Morphins in reifen Mohnköpfen nachgewiesen werden konnte. kann angenommen werden, daß das Lähmungsstadium am Frosch auf Codein in größeren Dosen zurückzuführen ist, während die Atemfrequenzsteigerung an der Maus nach den Untersuchungen von Rikl eher die Folge einer Thebainwirkung ist.

Es galt nun, Thebain und Codein voneinander zu trennen. Zu diesem Zwecke wurde zunächst eine Abänderung in der Extraktionsmethode insofern vorgenommen, als der stark gefärbte alkoholische Auszug, dessen Gehalt an Harzstoffen die Trennung der einzelnen Alkaloide erschwerte, nach den Angaben von Heiduschka und Faul[18] mit Bleiessig gereinigt und entfärbt wurde. Verluste an Thebain und Codein waren hierbei ebensowenig zu erwarten, wie dies von Heiduschka und Faul in Übereinstimmung mit v. Itallie und Steenhauer[4] für Morphin festgestellt worden war, während bei Narkotin und Papaverin, die nach B. Kljatschkina[19] mit Natriumacetat fällbar sind, auch mit Bleiessig Verluste zu erwarten waren. Aus diesem Grunde konnte dieses Reinigungsverfahren nicht von vornherein angewandt werden.

Die Trennung von Thebain und Codein wurde auf Grund der verschiedenen Ausschüttelbarkeit ihrer Chlorhydrate in Chloroform vorgenommen, die sich darin äußert, daß Codeinchlorhydrat mit Chloroform kaum ausschüttelbar ist, während Thebainchlorhydrat in Chloroform so leicht löslich ist, daß es nach B. Kljatschkina aus Chloroform mit salzsaurem Wasser kaum extrahierbar ist. So wurde also das Filtrat der Acetat-

[18] Heiduschka u. Faul: Arch. Pharm. **255**, 187 (1917). — [19] Kljatschkina, B.: Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1933**, S. 567.

fällung mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden auf wenige ccm eingeengt und das Chloroform nach Zusatz einiger ccm stark verdünnter Salzsäure unter ständigem Rühren auf dem Wasserbad vorsichtig abgedampft. Diese die Chlorhydrate des Thebains und Codeins enthaltende Lösung wurde nun wiederum mit Chloroform ausgeschüttelt.

Sowohl die das Thebainchlorhydrat wie die das Codeinchlorhydrat enthaltende Schicht wurde auf ihre Wirkung am Frosch wie an der Maus untersucht. Die Versuchsergebnisse entsprachen an beiden Objekten den oben beschriebenen Erscheinungen weitgehend, woraus hervorging, daß die Trennung der beiden Alkaloide unvollständig war. So konnte neben diesen pharmakologischen Ergebnissen nur noch der chemische Nachweis für die Anwesenheit dieser Alkaloide maßgebend sein.

Zum chemischen Nachweis des Thebains neben Codein wurde die Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure angewandt, die bekanntlich Thebain mit blutroter Farbe löst, während Codein farblos gelöst wird. Die Reaktion fiel vollkommen eindeutig aus, da sie stets augenblicklich auftrat, so daß eine Täuschung durch allmähliches Auftreten einer Verfärbung der Schwefelsäure weitgehend ausgeschlossen war. Mit Formalinschwefelsäure ergab die untersuchte Lösung ebenfalls eindeutig die für Codein charakteristische Blau-Violettfärbung. Die Reaktionen wurden so ausgeführt, indem die Alkaloidbasen aus ihren Lösungen mit Natronlauge ausgefällt und dann mit Chloroform ausgeschüttelt wurden. Dieses wurde dann mit konzentrierter Schwefelsäure bzw. Formalinschwefelsäure unterschichtet. An der Berührungsfläche der beiden Schichten bildete sich dann augenblicklich der für das betreffende Alkaloid charakteristische Farbring. Schüttelte man die beiden Schichten durcheinander, so war die Reaktion durch die intensive Farbe, die die ganze Lösung annahm, noch deutlicher.

Wenn auch eine quantitative Bestimmung der beiden Alkaloide in Anbetracht der zu geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen und der sich daraus ergebenden Trennungsschwierigkeiten nicht durchgeführt werden konnte, so ist doch auf Grund des durchweg auftretenden Lähmungsstadiums an Fröschen, das nach v. Schröder bei Codeindosen oberhalb von 30 mg auftritt, und der Intensität, mit der sich die beiden Alkaloide nachweisen ließen, anzunehmen, daß Codein in größerer Menge in reifen Mohnköpfen vorhanden ist als Thebain. Und somit dürften auch die Beobachtungen, die H. Führer an weißen Mäusen machte, und die außerdem in der vorliegenden Arbeit an Fröschen gemacht werden konnten, auf den Thebain- sowie Codeingehalt der reifen Mohnköpfe zurückzuführen sein.

Die entsprechenden Untersuchungen mit unreifen Mohnkapseln führten zu dem gleichen Ergebnis.

Zusammenfassung.

Es wurden reife sowie unreife Mohnköpfe auf pharmakologischem Wege auf ihre Giftigkeit und ihren Gehalt an Nebenalkaloiden des Morphins untersucht. In beiden Mohnproben konnten neben Morphin nur die beiden chemisch ebenfalls zur Phenanthrengruppe gehörigen Nebenalkaloide Codein und Thebain nachgewiesen werden, während aus der Isochinolingruppe weder Narkotin noch Papaverin oder ein anderes Alkaloid nachgewiesen werden konnte. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß auf Grund der pharmakologischen Ergebnisse reifen Mohnköpfen infolge ihres Gehaltes namentlich an Codein und in untergeordneterem Maße auch an Thebain eine größere Giftigkeit zukommt, als ihrem Morphingehalt allein entspricht. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen reifen und unreifen Mohnkapseln konnte nicht ermittelt werden.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. Gustav Bayer).

Kolloidchemische Veränderungen als vermutliche Grundlage vegetativer Nervenvorgänge nach Untersuchungen an Paramecien.

Von

Theodor Wense.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. VIII. 1935.)

Kürzlich wurde über Versuche[1] berichtet, die den Einfluß von Adrenalin auf Paramecien zum Gegenstand hatten, wobei gefunden worden war, daß die regelmäßige Zusammenziehung der Vakuole dieser Tiere durch Adrenalin verlangsamt wird. Im Zuge dieser Untersuchungen ergaben dann weitere Versuche, daß Adrenalin eine Viskositätserhöhung des Protoplasmas der Paramecien hervorruft.

Die Vermutung, daß dieses Zäherwerden des Protoplasmas durch eine Änderung seines Emulsionszustandes verursacht werde, veranlaßte Versuche[2] an Öl-Wasser-Emulsionen als einem allerdings sehr groben Modell des Protoplasmas. Hierbei zeigte sich, daß Adrenalin in noch ansehnlichen Verdünnungen den Zustand von Öl-Wasser-Emulsionen in einer bei nachträglichem Zusatz von Bariumchlorid erkennbaren Weise ändert; ähnlich verhält sich auch Ephedrin, während parasympathische Reizstoffe, wie Cholin und Pilocarpin, eine andersartige Beeinflussung der Emulsionen bewirken, die wir als eine Begünstigung des Zustandes Wasser-in-Öl auffassen.

Diese im Reagensglase gefundenen gegensinnigen Änderungen des Emulsionszustandes unter Adrenalin einerseits, Cholin andererseits drängten zur Ausführung des schon früher aus allgemein pharmakologischen Überlegungen heraus gefaßten Planes, den Einfluß parasympathischer Stoffe auf Einzeller zu prüfen, weil zu erwarten war, daß auch das Cholin an der Vakuole der Pantoffeltiere wirken werde. Da zufolge Robertson[3] beim Übergang einer Öl-in-Wasser-Emulsion in den Wasser-in-Öl-Zustand eine Viskositätsverminderung auftritt, konnte man hoffen, daß sich eine etwa auch im Protoplasma stattfindende Herabminderung der Viskosität in einem Geringerwerden der Widerstände, die sich der Vakuole bei ihrer Ausdehnung und Entleerung entgegenstellen, äußern würde.

Zur Feststellung einer etwaigen Beeinflussung des Vakuolenschlages der Paramecien wurden zunächst mit Cholin Versuche in derselben Weise wie seinerzeit mit Adrenalin angestellt. Die Zählung der Pulsationen erfolgte

[1] Wense: Arch. f. exper. Path. **176**, 49 (1934). — [2] Bayer u. Wense: Protoplasma, im Druck. — [3] Robertson, zit. nach Bechhold: Kolloide in Biol. u. Med., 5. Aufl., S. 68, Dresden-Leipzig, Steinkopff, 1929.

stets, nachdem die Tiere sich eine halbe Minute in der zu untersuchenden Lösung befunden hatten. Dann wurden die durch Kirschgummi in ihrer Beweglichkeit beschränkten Paramecien unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachtet und gleichzeitig die Anzahl der Sekundenschläge eines Metronoms gezählt, die zwischen zwei Entleerungen der Vakuole zu hören waren. Während einer Minute wurde so dreimal die Schlagdauer bestimmt, dann eine Minute lang mit der Zählung ausgesetzt und wieder in der nächsten (also dritten Minute) dreimal die Dauer der Zeit zwischen zwei Pulsationen festgetsellt, worauf wieder eine Minute Pause folgte usw.

Auf diese Weise konnte beobachtet werden, daß bei Tieren, die sich in Cholin befanden, die Schlagfolge etwas beschleunigt war. Die Unterschiede zwischen normalen und cholinbehandelten Pantoffeltieren waren allerdings nicht groß; so wurden in den ersten Beobachtungsminuten bei den Kontrolltieren meistens (10—) 11—13 (—14) Sekunden zwischen zwei Entleerungen der Vakuole gezählt, während diese bei den Cholintieren gewöhnlich nach (8 —) 9—12 (—13) Sekunden erfolgten. Da diese Pulsationsbeschleunigung stets schon innerhalb der ersten Minuten der Zählungen festgestellt werden konnte, beobachteten wir jedes Tier nur einige Minuten und suchten uns durch eine große Anzahl von Einzelbeobachtungen Gewißheit über die Regelmäßigkeit des Befundes zu verschaffen. Angesichts der nur so geringen Unterschiede sicherten wir die Versuchsergebnisse auch dadurch, daß die die Vakuolenschläge zählende Person im Unklaren gelassen wurde, ob Cholin- oder Kontrolltiere vorlagen, und ihr die Präparate in unregelmäßiger Reihenfolge zur Beobachtung vorgelegt wurden. — Durch Summierung der Schlagzeiten einiger Tiere wird, wie Tabelle 1 zeigt, der an sich nur geringfügige Cholineinfluß deutlich.

In eindrucksvoller Weise kommt die pulsationsbeschleunigende Wirkung des Cholins aber besonders an der durch Adrenalin verlangsamten Vakuole zum Ausdruck. Zunächst überzeugten wir uns von der Wirksamkeit einer Adrenalinlösung 1 : 10000, durch die gewöhnliche, sehr starke Pulsationsverlangsamung. Hierauf beobachteten wir die Frequenz der Vakuole von Tieren, die sich in einer Mischung von Adrenalin und Cholin befanden und sahen, daß bei Gegenwart von Cholin das Adrenalin keine Verzögerung der Schlagfolge mehr auszuüben imstande ist (Abb. 1).

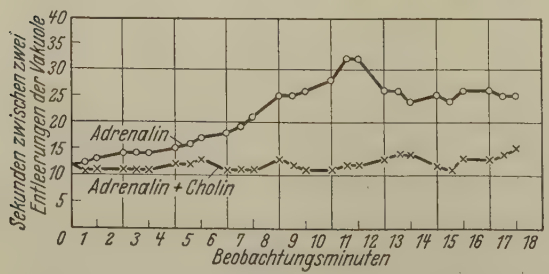


Abb. 1.

Ebenso wie in den früheren Adrenalinversuchen konnte auch in den vorliegenden Cholinversuchen die Unabhängigkeit der Cholinwirkung

Tabelle 1.

Die kleingedruckten Zahlen geben die Sekunden zwischen zwei Entleerungen an, die großgedruckten sind Summen.

Normaltier	1. Min.	2. Min.	3. Min.	Summe
I	11, 11, 11 33	13, 12, 13 38	12, 12, 13 37	108
II	11 12, 12 35	12, 12, 13 37	13, 12, 13 38	110
III	12, 11, 12 35	13, 12, 13 38	13, 13, 13 39	112
IV	11, 12, 13 36	13, 13, 13 39	13, 12, 13 38	113
V	12, 12, 13 37	12, 12, 12 36	13, 14, 14 41	114
			Hauptsumme:	557

Cholintier	1. Min.	2. Min.	3. Min.	Summe
I	10, 11, 10 31	9, 8, 10 27	11, 12, 11 34	92
II	11, 10, 11 32	10, 10, 11 31	10, 11, 10 31	94
III	9, 9, 9 27	10, 11, 11 32	13, 11, 12 36	95
IV	10, 11, 12 33	11, 11, 11 33	11, 12, 11 34	100
V	11, 11, 11 33	11, 11, 12 34	12, 12, 12 36	103
			Hauptsumme:	484

von der Wasserstoffionenkonzentration für den Bereich von p_H 2,6 bis über p_H 7,6 ermittelt werden.

Das zur Anwendung kommende Cholinchlorid wurde meist zu einer Konzentration 1 : 10000 mit Wasser verdünnt, doch war auch noch von Cholinlösungen 1 : 200000 eine Wirkung an der durch Adrenalin 1 : 200000 verlangsamten Vakuole zu sehen.

Im Verlauf der mit Cholin an den Paramecien angestellten Versuchen konnten auch noch weitere sichtbare Beeinflussungen dieser Protozoen durch sympathische und parasympathische Reizstoffe erkannt werden. So wurden wir zunächst auf die positiv chemotaktische Wirksamkeit des Cholin aufmerksam. Wir brachten zur Feststellung der Chemotaxis in Anlehnung an die einfache Nowikoffsche[4] Methode auf einen Objektträger einen Tropfen der zu untersuchenden Lösung, in die Nähe einen gleich großen Wassertropfen. Unter beide dann einen kleineren, der in stark verdünnter Kulturflüssigkeit viele Pantoffeltiere enthielt. Durch eine Flüssigkeitsbrücke wurden dann zuerst die beiden oberen Tropfen verbunden, worauf eine Verbindung zwischen dieser Brücke und dem Paramecientropfen hergestellt und das Verhalten der Tiere beobachtet wurde. Nach drei Minuten wurde eine Skizze (Abb. 2) von der Verteilung der Pantoffeltiere in dem Präparat angefertigt. Auf diese Weise sahen wir eine starke Anziehungskraft des Cholins auf die Protisten. Bis zu einer Verdünnung 1 : 100000 sammelten sich die Tiere im Cholintropfen und suchten darin häufig die Stellen der höchsten Cholinkonzentration auf, die sie in den Randteilen des Tropfens finden, da sich dort die infolge der Diffusion von Cholinlösung, Kulturflüssigkeit und Wasser eintretende

[4] Nowikoff: Arch. Protistenkde. **11**, 309 (1908).

Verdünnung des Cholins am spätesten geltend macht (Abb. 2a). Bei einigen Verteilungsversuchen wurden auch aus später darzulegenden Gründen Paramecien verwendet, die durch mehrfaches Umpipettieren an bidestilliertes Wasser gewöhnt waren, um möglichst wenig Kulturflüssigkeit in das Präparat zu bringen.

Die Wasserstoffionenkonzentration war für diese Chemotaxis nicht maßgebend, da Cholinlösungen auch gegenüber Wasser desselben p_H positiv chemotaktisch wirksam waren.

Neben dieser Anziehungskraft des Cholins konnte auch noch eine Beeinflussung der Geschwindigkeit des Schwimmens der Paramecien erkannt werden. In deutlich sichtbarer Weise wurde durch Cholin die

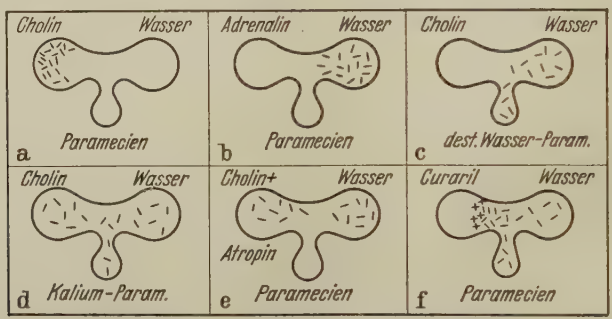


Abb. 2. Die Kreuze im Teilbilde f bedeuten, daß die in den Curariltropfen hineingelangenden Paramecien absterben.

Schnelligkeit der Fortbewegung gesteigert. Ein von Beobachtungsfehlern freier Befund über diese Erscheinung wurde dadurch erzielt, daß von Normaltieren und Cholintieren, die in gleich große Tropfen gebracht worden waren, bei schwacher Vergrößerung photographische Aufnahmen gemacht wurden, deren Belichtungszeit stets 1 Sekunde betrug. Der Schwimmweg der Cholintiere zeichnete sich infolge der erhöhten Geschwindigkeit in etwa doppelt so langen Strichen auf der Platte, wie der von unbehandelten Paramecien (Abb. 3a und b). Bei diesen Geschwindigkeitsversuchen zeigte es sich, daß durch Übertragen der Tiere aus der Kulturflüssigkeit in Leitungs-, destilliertes oder bidestilliertes Wasser, ähnlich wie durch Cholin, eine Steigerung der Schwimmgeschwindigkeit eintreten kann, die jedoch im Gegensatz zur Cholinwirkung nach einigen Minuten wieder abklingt.

Acetylcholin wirkte eher etwas schwächer als Cholin.

In gleichsinniger Weise wie Cholin erwies sich auch das Pilocarpin auf die Pantoffeltiere wirksam. Die Schlagfolge der Vakuole wird ebenso durch Pilocarpinverdünnungen bis zu 1 : 100000 in gleichem Ausmaß beschleunigt. Auch die chemotaktische Anziehungskraft, sowie die Steigerung der Schwimmgeschwindigkeit waren ebenfalls nachweisbar, doch nicht so stark ausgeprägt wie in den Cholinversuchen.

Im Gegensatz zu diesen beiden parasympathischen Reizstoffen steht die Art der Beeinflussung der Protisten durch das Adrenalin, das, wie bereits eingangs erwähnt, die Vakuolenpulsation verlangsamt. Auch im Verteilungs- und Geschwindigkeitsversuch zeigte es eine entgegengesetzte Wirkung wie Cholin: Es ist bis zu einer Verdünnung 1 : 100000 auf Paramecien negativ chemotaktisch (Abb. 2b) und verringert die Schnelligkeit ihrer Fortbewegung (Abb. 3c). Durch Erwärmung und Luftdurchblasung behandeltes, also wohl zum Teil inaktiviertes Adrenalin, erwies sich viel weniger wirksam als aktives.

Versuchen mit Ephedrin stellten sich Schwierigkeiten infolge der großen Giftigkeit dieses Stoffes für Paramecien entgegen, nur eine negative Chemotaxis war feststellbar.

Es konnte demnach gesehen werden, daß sich hinsichtlich der Beeinflussung der Vakuolenpulsation, der Chemotaxis und der Schwimmgeschwindigkeit von Protozoen parasympathische Nervengifte gegensätzlich zu sympathikotropen verhalten. Dieses Gegenspiel läßt daran denken, daß die vegetativen Reizstoffe einerseits an ihren Wirkungsorten am Einzeller und andererseits an ihren Wirkungsorten am vegetativen Warmblüterorgan gleichartige Veränderungen — wir möchten meinen des Emulsionszustandes bzw. der Viskosität — hervorrufen. Hatten wir doch als Ursache der Vakuolenpulsationsverlangsamung, die das Adrenalin bei den Paramecien bewirkt, eine durch dieses Hormon verursachte Erhöhung der Viskosität des Protoplasmas angenommen. Wir stützten uns bei dieser Annahme hauptsächlich auf die Ergebnisse von Ausschleuderungsversuchen, aus denen hervorging, daß Stärkekörner, die von den Tieren gefressen worden waren, bei

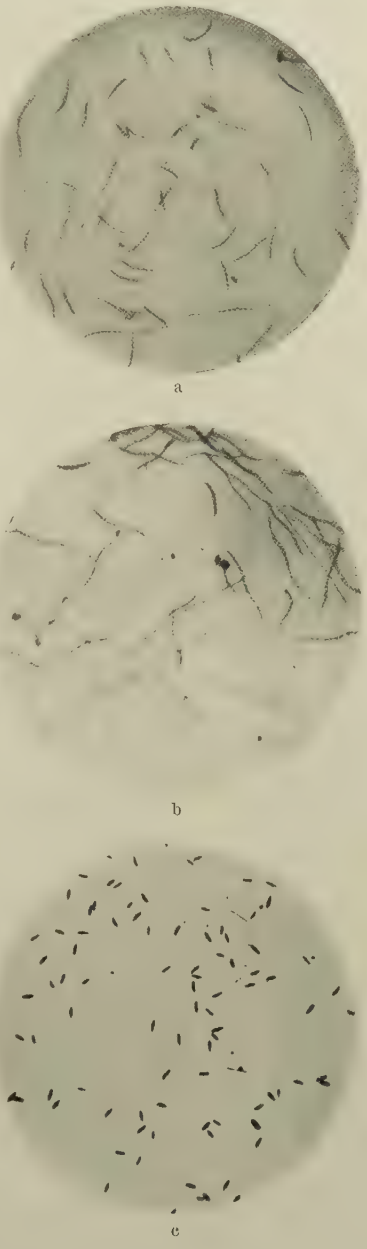


Abb. 3.

Adrenalintieren schwerer durch die Fliehkraft an ein Ende des Körpers getrieben werden konnten als bei unbehandelten Paramecien.

Diese Versuche, nun auch mit Cholin durchgeführt, zeigten zwar zunächst an sich keine Herabminderung der Viskosität des Protoplasmas, was auch in Anbetracht der doch verhältnismäßig geringen Auswirkung des Cholins auf die Frequenz der Vakuole kaum zu erwarten gewesen war. Doch ebenso wie die Pulsationsverlangsamung durch Adrenalin in Gegenwart von Cholin nicht zustande kommt, war auch die in den Zentrifugierversuchen nachweisbare Viskositätserhöhung durch Adrenalin bei Anwesenheit von Cholin nicht mehr in gleichem Ausmaße zu bemerken.

Bei den seinerzeitigen Versuchen der Vakuolenpulsationsbeeinflussung durch Adrenalin konnte gesehen werden, daß Adrenalin auf Tiere, die sich in bidestilliertem Wasser befanden, nicht die gewöhnliche, verlangsamende Wirkung auszuüben imstande ist. Wir glaubten dies als den Ausdruck eines Calciummangels deuten zu können, besonders deshalb, da sich bei Zusatz von Calciumchlorid die übliche, durch Adrenalin bewirkte Herabsetzung der Geschwindigkeit der Vakuolenentleerung wieder zeigte. Jedoch gelang die Feststellung eines solchen Verhaltens bei den chemotaktischen Verteilungsversuchen nicht. Tiere, die sich in destilliertem Wasser befunden hatten, zeigten gegenüber Adrenalin kein verändertes Verhalten. Cholin hingegen erwies sich aber gegenüber diesen an destilliertes Wasser gewöhnten Tieren nicht mehr als positiv chemotaktisch, im Gegenteil wurde es von diesen Tieren nunmehr sogar gemieden (Abb. 2c).

In Übereinstimmung mit den Adrenalin-Calciumversuchen suchten wir nun durch Kaliumzusatz dieses Verhalten zu beeinflussen. Es gelang auch dadurch, daß die dest.-Wasser-Paramecien in eine 0,0001 molare Kaliumchloridlösung gebracht wurden. Diese mit Kalium vorbehandelten Tiere wanderten zwar nun auch nicht wieder restlos in das Cholin, verteilten sich aber immerhin gleichmäßig über beide Tropfen (Abb. 2d).

Calciumchlorid in derselben Weise angewendet, war ohne erkennbaren Einfluß.

Eine Prüfung von Calcium- und Kaliumchloridlösung selbst auf ihre chemotaktische Wirksamkeit zeigte ein gegensätzliches Verhalten der Paramecien, indem die Tiere das Calcium mieden, jedoch das Kalium aufsuchten, also Ca sich wie Adrenalin, K wie Cholin verhielt, doch waren die Wirkungen dieser Lösungen nicht so stark wie die des Adrenalins bzw. des Cholins. Eine Beeinflussung der Schwimmgeschwindigkeit war durch die beiden Salze nicht feststellbar. Eine Steigerung der Cholinwirkung durch Kalium, die nach den Untersuchungen von Brown und Feldberg[5] vermutet werden könnte, war in diesen Versuchen nicht zu beobachten.

Diese an Paramecien durchgeführten Versuche haben nur dann eine allgemeinere biologische Bedeutung, wenn ihre Ergebnisse Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der untersuchten Reizstoffe an höheren Tieren zulassen. Je weiter die Gleichförmigkeit der Wirkung dieser vegetativ

[5] Brown u. Feldberg: Journ. Physiol. **84**, Proceed. 1 (1935).

wirksamen Stoffe auf Ein- und Vielzeller geht, mit desto größerer Berechtigung können vielleicht auch die kolloidchemischen Erklärungsversuche der Wirkungen, welche sich aus den Protozoenversuchen zu ergeben scheinen, auf die Geschehnisse an den vegetativen Organen des Warmblüterkörpers übertragen werden. Aus diesem Grunde hatten wir schon seinerzeit versucht, die Wirkung des Adrenalins auf die Paramecienvakuole durch die bei Metazoen in vielfacher Beziehung adrenalinantagonistisch wirkenden Mutterkornextrakte zu beeinflussen, was jedoch infolge der schlechten Verträglichkeit des Gynergen für die Pantoffeltiere nur unbefriedigend gelang. Auch eine Beeinflussung der Wirksamkeit des Adrenalins in den Verteilungs- und Geschwindigkeitsversuchen war durch Ergotamin nicht zu erzielen. Bis zu einer Gynergenverdünnung 1 : 100000 zeigen die Paramecien sofort Zeichen einer Schädigung, noch schwächere Lösungen sind in bezug auf das Adrenalin wirkungslos. Auch der Versuch, eine schwächere Ergotaminlösung durch längere Zeit auf die Tiere einwirken zu lassen, etwa eine Verdünnung 1 : 1 Million während 30 Minuten und an diesen Tieren dann Adrenalin (gegen Wasser) chemotaktisch auszuwerten, führte zu keiner Hemmung der Adrenalinwirkung.

Hingegen gelang es, die Cholinwirkung in unseren Versuchen mit Atropin und Curare zu beeinflussen. Wir überzeugten uns zunächst von dem Verhalten der Paramecien im Verteilungsversuch mit Atropin allein. Eine Lösung dieses Stoffes in Wasser im Verhältnis 1 : 10000 übt eine zwar nicht sehr starke, aber doch deutliche negativ-chemotaktische Wirkung aus, die jedoch bei einer Verdünnung 1 : 50000 nicht mehr in Erscheinung tritt. Bei dieser Konzentration verteilen sich die Tiere gleichmäßig im Atropin- und Wassertropfen. Wurde nun einem Tropfen Cholin 1 : 10000 eine gleichgroße Menge Atropin 1 : 50000 zugesetzt, so konnte gegenüber Wasser keine anziehende Cholinwirkung mehr gesehen werden, die positive Chemotaxis war aufgehoben (Abb. 2e).

Die Verdünnung des Cholins durch die Atropinlösung war unmaßgeblich, da Cholin noch in einer Konzentration 1 : 100000 chemotaktisch wirksam ist. Auch als zu diesen Versuchen Flüssigkeiten verwendet wurden, die auf das gleiche p_H gebracht worden waren, änderte sich an dem Ergebnis nichts. Ebenso unterblieb die durch Cholin bedingte Erhöhung der Geschwindigkeit in einem Gemisch von Cholin und Atropin.

In gleicher Weise versuchten wir die Cholinwirkung durch Curare zu unterbinden, da dieses nach den Darlegungen von Dale[6] die auf die quergestreifte Muskulatur wirkende (nikotinähnliche) Komponente des Cholin zu hemmen imstande ist. Wir verwendeten Curaril der Firma Byk-Guldenwerk, das bei einer Verdünnung 1 : 10 zwar die Tiere an die Grenze des Paramecientropfens zieht, sie aber dann beim weiteren Vordringen in den Curariltropfen tötet (Abb. 2f). In einer Konzentration von 1 : 1000 war Curaril an sich chemotaktisch unwirksam, hemmte aber

[6] Dale: Reizübertragung durch chemische Mittel, S. 17. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1935.

die Wirkung einer Cholinlösung. Die Verdünnung des Cholins durch die Curarillösung und die Wasserstoffionenkonzentration waren auch bei diesen Versuchen nicht die ausschlaggebenden Umstände. Im Vergleich zum Atropin war die Curarilwirkung schwächer.

Die vorliegenden Versuche stellten wir nicht nur an, um überhaupt die Wirksamkeit von Reizstoffen und Hormonen auf Protozoen zu prüfen, sondern vielmehr deshalb, weil die Hoffnung bestand, bei diesen einfach gebauten Tieren leichter einen Einblick in die der Wirkung zugrunde liegenden Protoplasmaänderungen zu gewinnen und damit Erklärungsmöglichkeiten für die Wirkung derselben Stoffe an den vegetativen Reizorten des Warmblüterkörpers zu finden. Zu solchen Vergleichen glauben wir uns auch durch entwicklungsgeschichtliche Überlegungen berechtigt.

Samojloff[7] hatte schon den Gedanken ausgesprochen, daß die chemische Reizübertragung in der ganzen Tierreihe eine wichtige Rolle spiele. Die bei den Protozoen vor der Entwicklung eines Nervensystems einzig mögliche humorale Regelung des biologischen Geschehens hat sich bis in den Wirbeltierkörper erhalten, wo sie teils in der Erzeugung der Hormone in den endokrinen Organen und ihrer Verbringung durch den Flüssigkeitsstrom, teils in ihrer Entstehung, Speicherung, Aktivierung und Zerstörung an den Orten vegetativer Energieumwandlung besteht.

Als Ergebnis der Versuche kann also aufgezeigt werden, daß ebenso wie beim Vielzeller auch bei einzelligen Tieren ein pharmakodynamischer Gruppenantagonismus besteht. Die Rückschlüsse, daß auch beim Warmblüter ähnliche kolloidchemische Veränderungen irgendwo in der langen Kette von der Reizursprungsstelle bis zum Erfolgsorgan eine Rolle spielen könnten, werden dadurch berechtigt, daß es in dieser Kette ausgezeichnete Stellen gibt, an welchen man sich ein solches kolloidchemisches Geschehen vorstellen kann.

Zusammenfassung.

Cholin und Pilocarpin wirken auf Paramecien entgegengesetzt wie Adrenalin.

Dieser Antagonismus besteht hinsichtlich der Beeinflussung der pulsierenden Vakuole, der Chemotaxis und der Schwimmgeschwindigkeit. Auch die Viskosität des Protoplasmas wird durch Parasympathicotonica gegenteilig als durch Sympathicotonica beeinflußt.

Kalium verhält sich in gewissen Versuchen an Pantoffeltieren wie Cholin, Calcium wie Adrenalin.

Atropin und Curare hemmen die Cholinwirkung auf Paramecien.

Auf Grund der Gleichförmigkeit des Verhaltens einzelliger und vielzelliger Tiere gegen die untersuchten Reizstoffe wird auf Erklärungsmöglichkeiten kolloidchemischer Art für die vegetative Erregungsübertragung hingewiesen.

[7] Samojloff: Pflügers Arch. **208**, 508 (1925).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Wiener Universität.

Über intrazisternale Schlafmittelwirkung.

Von

Franz Borbély (Budapest).

(Eingegangen am 8. August 1935.)

Es wurde der Versuch gemacht, die Wirkung verschiedener Schlafmittel dadurch zu analysieren, daß die Wirkungen der intravenös und intrazisternal gespritzten Substanzen miteinander verglichen wurden. Wenn wir einem Tier Tuschsuspension durch Suboccipitalpunktion in die Zisterna cerebellomedularis einführen, verteilt sich die Tusche in kürzester Zeit in den Subarachnoidalräumen des Großhirns, Kleinhirns und Rückenmarks und ist auch in den Ventrikeln nachweisbar (H. Hamperl und H. Heller). Da wir mit Sicherheit annehmen können, daß Lösungen sich zumindest ebenso schnell aus der Zisterne verbreiten, scheint die Methode geeignet zu sein, die Gehirnwirkung verschiedener Substanzen unter Umgehung der Blutliquorschranke studieren zu können. Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. Zur Verwendung kamen Luminalnatrium, Veronalnatrium, Pernocton, Evipannatrium, Urethan, Chloralhydrat und Chloralose.

Methodisches.

a) Technik der Suboccipitalpunktion beim Kaninchen. Der Kopf des Kaninchens wird durch einen Gehilfen maximal ventroflektiert und in dieser Lage mit beiden Händen fixiert. Mit einer dünnen, kurzgeschliffenen Hohlnadel wird nun 0,5 cm unter der Protuberantia occipitalis in eine Tiefe von 8—12 mm eingestochen. Alsdann erscheint ein Tröpfchen Liquor in der Kanüle. Nachdem eine der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge entsprechende Liquormenge (an der Anzahl der Tropfen bequem bestimmbar) abgelassen wurde, setzen wir die Spritze auf und injizieren langsam und vorsichtig. Es ist natürlich sorgfältig darauf zu achten, daß kein Blutgefäß verletzt wird; das Eintreten einer Blutung bedeutet, daß der Versuch mißlungen und das Versuchstier unbrauchbar geworden ist. Nach beendeter Injektion wird möglichst bald und in kurzen Abständen bis zum Tode bzw. bis zur Erholung des Tieres fortlaufend die Narkosentiefe bestimmt.

b) Bestimmung der Narkosentiefe. Die Tiefe der Narkose wurde auf Grund der Stellreflexe bestimmt, wie dies von R. Magnus und später von R. Schoen und O. Girndt ausgearbeitet wurde. Hierbei ergeben sich (mit geringfügigen Abweichungen von der Einteilung der genannten Autoren) etwa sechs Stadien (nach Girndt), die aus den Versuchsprotokollen zu entnehmen sind. Wir wählten diese jetzt übliche Bestimmungsmethode, das Narkosestadium zu kennzeichnen, das bekanntlich bei den verschiedenen Narkotica im großen und ganzen das gleiche Verhalten (Magnus) zeigt, ohne zur Frage Stellung zu nehmen, ob die Auslöschung dieser motorischen Reflexe mit der eigentlichen Schlafwirkung überhaupt in Beziehung steht.

Vorversuche.

Die Wirkung intrazisternal eingeführter Salzlösungen verschiedener Konzentration.

Es wurde die Wirkung der Konzentration an sich indifferenter Kochsalzlösungen in folgenden Versuchen geprüft: je 5 Tieren wurden je 1 ccm physiologische Kochsalzlösung, destilliertes Wasser, 2 und 4% Kochsalzlösung intrazisternal gespritzt.

Die physiologische Lösung wurde stets reaktionslos vertragen und auch nach 3—4 — täglich verabfolgten — Injektionen zeigten die Tiere keinerlei Änderung ihrer Lebensgewohnheiten und in dem Körpergewicht. Nach der Einspritzung von 1 ccm destilliertem Wasser zeigten alle 5 Tiere starke motorische Erregung, wobei in 3 Fällen 2 Minuten nach der Einspritzung auch Krämpfe auftraten, die nach einer Dauer von etwa 10 Minuten das Tier in äußerst geschwächtem Zustand zurückließen. Die Krämpfe endeten niemals tödlich. Bei den täglich wiederholten Einspritzungen jedoch nahm der Kräftezustand und das Körpergewicht rasch ab und sie verendeten am 4. oder 5. Tage unter Zeichen allgemeiner Erschöpfung. Die Obduktion ergab eine auffallende Blutfülle der Meningen.

Nach der Einspritzung der 2%igen Kochsalzlösung zeigten die Tiere ebenfalls eine 2 Minuten nach der Einspritzung beginnende, etwa 8 Minuten anhaltende starke motorische Unruhe, die wiederholten Einspritzungen wurden aber gut vertragen.

Nach der Einspritzung der 4%igen Kochsalzlösung verhielten sich die Tiere genau so wie nach Verabreichen des destillierten Wassers.

Diese Versuche beweisen, daß nur physiologische Salzkonzentrationen anstandslos vertragen werden, wogegen hypo- und hypertonische Salzlösungen motorische Unruhe verursachen. Daraus erwuchs die Forderung, auch die Schlafmittel in „physiologischer", d. h. isosmotischer Konzentration anzuwenden. Diese Konzentration wurde in Hämolyseversuchen ermittelt.

Versuche mit Schlafmitteln.

1. Luminalnatrium.

12 Tieren wurde unter Beachtung der beschriebenen Vorsichtsmaßregeln Luminalnatrium in Mengen von 5—16 mg (2,7—9,3 mg/kg) intrazisternal einverleibt; die Narkosentiefe wurde nach 1 Minute schon bestimmt und weiter verfolgt. In 3 Fällen verendete das Tier. Der Versuchsverlauf sei an Hand eines Protokolls gezeigt:

Versuchsprotokoll Nr. 32. Weißes ♂ Kaninchen, 1700 g Körpergewicht. Eingespritzt wurden 0,3 ccm 3%ige Luminalnatriumlösung in 0,8%iger Kochsalzlösung.

Versuchsbeginn. Punktion gelingt glatt; nach Ablassen von etwa 0,3 ccm wasserklarem Liquor Spritze angesetzt, einige Zehntel ccm Liquor zur vorbereiteten Luminallösung gesogen und nach Vermischung langsam eingespritzt. Kanüle herausgezogen, Tier auf die Drehscheibe gefesselt.

1 Min. post Inj.: Spontan Horizontalnystagmus. Das Tier sitzt, korrigiert passive Seitenlage auf Reiz (Stadium 2). 2 Min. post Inj.: Tier in Seitenlage, keine Lagekorrektion auf Reiz. Cornealreflex, Spinalreflexe, Horizontal-Augendrehnystagmus auslösbar. Kompensatorische Augenstellung richtig (Stadium 4). 4 Min. post Inj.: Unverändert. 6 Min. post Inj.: Cornealreflex kaum auslösbar.

8 Min. post Inj.: Cornealreflex erloschen. Patellar und Beugereflexe auslösbar (Stadium 5). 10 Min. post Inj.: Unverändert. 12 Min. post Inj.: Cornealreflex auslösbar, sonst unverändert (Stadium 4). 20 Min. post Inj.: Unverändert. 30 Min. post Inj.: Kopf in Normalstellung (Stadium 3). 40 Min. post Inj.: Unverändert. 50 Min. post Inj.: Kopf und Vorderteil in Normalstellung (Stadium 2). 60 Min. post Inj.: Das Tier sitzt; bei Seitenlagerung verzögerte Lagekorrektion, beim Laufen Ataxie (Stadium 1). 62 Min. post Inj.: Das Tier macht normalen Eindruck.

Obiges Protokoll gibt ein Bild vom Verlauf eines Versuchs. Tabelle 1 zeigt kurz zusammengefaßt das Ergebnis sämtlicher 12 Versuche, wobei zu bemerken ist, daß unter „leichter" Narkose Stad. 1—3, unter „tiefer" Narkose Stad. 4—6 zu verstehen sind.

Tabelle 1. Luminalnatrium intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.*	L.*	T.*	L.*	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	88	1750	5	2,7							Keine Narkose
2 ♂	33	1750	6	3,4	2	25			25		
3 ♀	89	2000	7	3,5	2	35	5	10	40		
4 ♂	80	1800	8	4,6	2	35	15	12	62		
5 ♂	32	1700	9	5,3	1	1	28	50	79		
6 ♀	2	2100	10	4,7	1	1	38	40	79		
7 ♀	81	1900	11	5,8	1	—	40	40	80		
8 ♂	82	2000	12	6,0	1	—	45	41	86		
9 ♀	83	1650	13	7,8	1	—	50	30	80		
10 ♂	29	1500	14	9,3	—					2 †	Atemlähmung
11 ♀	31	2200	15	6,8						2 †	„
12 ♀	85	2100	16	7,6						2 †	„

* Es bedeutet hier und in den folgenden Tabellen: B. = Beginn; L. = Leichte, T. = Tiefe Narkose.

In der nächsten Versuchsreihe wurde das Luminalnatrium intravenös verabfolgt, die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Versuchsverlauf mit Ausnahme der Injektion wie oben.

Tabelle 2. Luminalnatrium intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.
1 ♂	25	1850	92	50	7	30			30	
2 ♂	26	1700	120	70	5	60			60	
3 ♀	27	1700	140	82	4	5	180	60	245	
4 ♂	28	1800	160	89	4	10	200	60	270	
5 ♀	129	1800	180	100	5	8	240	120	368	
6 ♀	30	1800	270	150	2	4	600	720	1324	
7 ♂	37	2100	420	200	1	1	480			482 †
8 ♀	38	1500	375	250	—	1	60			61 †

Bei Vergleich der beiden Tabellen ersehen wir, daß bei intravenöser Verabreichung zur Erzielung der gleichen Wirkungsstärke (Narkosentiefe) das Vielfache der intrazisternal wirksamen Dosis nötig ist. Der zeitliche Verlauf der Narkose ist dagegen bei intravenöser Injektion wesentlich verzögert: sie beginnt später, dauert aber bedeutend länger.

2. Veronalnatrium.

13 Tieren wurde Veronalnatrium in Mengen von 17—147 mg (10—70 mg/kg) intrazisternal eingespritzt. Beobachtung und Registrierung der Narkosentiefe wie oben. Ein Todesfall in 10 Versuchen. Von den 10 Versuchen sei wieder ein Protokoll auszugsweise wiedergegeben.

Versuchsprotokoll Nr. 40. Scheckiges ♂ Kaninchen, Körpergewicht 2450 g. Eingespritzt wurden 1,5 ccm einer 5%igen Veronalnatriumlösung in 0,7%iger Kochsalzlösung.

Versuchsbeginn. Glatte Punktion; Ablassen von 1 ccm wasserklarem Liquor, Spritze angesetzt und 1,5 ccm Veronalnatriumlösung langsam eingeführt. Tier sofort auf der Drehscheibe befestigt.

1 Min. post Inj.: Motorische Unruhe, spontan Nystagmus, Hyperämie der Ohren. 2 Min. post Inj.: Tremor, auf taktische und akustische Reize Zuckungen, mehrfach Pseudoschmerzschrei. 3 Min. post Inj.: Ataxie, nach passiver Seitenlagerung verzögerte Lagekorrektion (Stadium 1). 4 Min. post Inj.: Vorder- und Hinterkörper in Seitenlage, keine Korrektur auf Reiz (Stadium 3). 5 Min. post Inj.: Vollständige Seitenlage, Spontannystagmus schwächer, Corneal-, Patellar- und Beugereflexe auslösbar (Stadium 4). 8 Min. post Inj.: Spontannystagmus hat aufgehört, sonst unverändert. 10 Min. post Inj.: Cornealreflex abgeschwächt (Stadium 4—5). 14 Min. post Inj.: Cornealreflex kaum auslösbar. Augendrehnystagmus nicht auslösbar. Nach Drehen horizontaler Kopfnystagmus, Krämpfe während des Drehens. 16 Min. post Inj.: Cornealreflex erloschen. Keine Krämpfe beim Drehen, auch kein Kopfnystagmus, nur Patellar- und Beugereflex auslösbar (Stadium 5). 20 Min post Inj.: Unverändert. 30 Min. post Inj.: Unverändert. 40 Min. post Inj.:

Tabelle 3. Veronalnatrium intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	137	1700	17	10	1	3	36	10	49		
2 ♀	138	1850	27,8	15	3	2	33	8	43		
3 ♂	39	1550	31	20	5	3	15	5	23		
4 ♂	40	2450	75	31	3	2	56	19	77		
5 ♀	41	2500	100	40	4	2	60	15	77		Vor der Narkose
6 ♀	42	2200	100	45	3	2	63	12	77		starke Erregung
7 ♂	43	1900	95	50	3	2	55	15	72		
8 ♀	44	2000	110	55	2	1	50	20	71		
9 ♀	45	2000	120	60	1	1	60	20	81		
10 ♂	46	2100	147	70	1	—	30			31 †	Atemlähmung
11 ♀	47	2000	10	5							Keine Wirkung
12 ♀	48	1500	60	40	2	8	20			22 †	Atemlähmung
13 ♂	49	1700	61	40	2	2	30			32 †	,,

Cornealreflex angedeutet (Stadium 4—5). 50 Min. post Inj.: Cornealreflex und Augendrehnystagmus auslösbar. 60 Min. post Inj.: Körper in Seitenlage, das Tier beginnt aber den Kopf zu heben. Seitenlage wird auch auf Reiz nicht korrigiert (Stadium 3). 70 Min. post Inj.: Seitenlage korrigiert auf Reiz. Gehversuche, Ataxie (Stadium 1). 80 Min. post Inj.: Tier normal.

Die Versuchsergebnisse sämtlicher 13 Versuche sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Zum Vergleich wurde auch hier eine Versuchsreihe (13 Versuche) mit intravenöser Verabfolgung des Mittels ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4. Veronalnatrium intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♀	63	2500	25	10							Keine Narkose
2 ♀	64	2200	66	30							„ „
3 ♂	65	2800	140	50							„ „
4 ♂	66	2200	160	80							„ „
5 ♀	67	2000	200	100							Leichte Ataxie
6 ♂	68	1800	270	150	40	120			120		
7 ♂	69	2000	400	200	8	45	120	50	215		
8 ♀	70	1900	570	300	7	30	150	60	247		
9 ♀	107	2900	850	300	6	10	90	120	220		
10 ♂	108	3000	1200	400	5	10	540	180	730		
11 ♀	101	2500	1600	425	5	3	480	960	1143		
12 ♀	102	2900	1300	450	8	5	90			103†	
13 ♀	111	3700	1850	500	4	6	28			38†	

Der Vergleich beider Tabellen zeigt ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie auch beim Luminalnatrium gefunden wurden.

3. Pernocton.

Pernocton wurde in 15 Versuchen intraoccipital verabreicht in Mengen von 1—11 mg (0,5—7 mg/kg). Bestimmung der Narkosentiefe usw. erfolgte wie oben. 2 Tiere gingen zugrunde, die Überlebenden vertrugen die Narkose gut. Wieder sei ein Versuchsprotokoll wiedergegeben:

Versuchsprotokoll Nr. 56 (auszugsweise). Graues ♀ Kaninchen, Körpergewicht 1300 g. Eingespritzt wurden 0,423 ccm einer 2%igen Pernoctonlösung mit 0,8% Kochsalzgehalt.

Versuchsbeginn. Ablassen von Liquor, langsame Injektion des Mittels. 1 Min. post Inj.: Motorische Unruhe. 2 Min. post Inj.: Motorische Unruhe, Spontannystagmus. 3 Min. post Inj.: Passive Seitenlage wird nur auf Reiz korrigiert (Stadium 2—3). 4 Min. post Inj.: Passive Seitenlage des ganzen Körpers, Reizung erfolglos. Patellar- und Beugereflexe, sowie Cornealreflex auslösbar (Stadium 4). 6 Min. post Inj.: Cornealreflex abgeschwächt, sonst unverändert. 8 Min. post Inj.: Cornealreflex erloschen, Spinalreflexe auslösbar (Stadium 5). 10 Min. post Inj.: Unverändert. 12 Min. post Inj.: Unverändert usw. bis 20 Min.

post Inj.: Lagekorrektion des Vorderkörpers erfolgt durch Reiz (Stadium 3). 37 Min. post Inj.: Tier normal.

Die Ergebnisse der 10 wichtigsten Versuche sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die übrigen 5 Versuche wurden mit geringeren (unwirksamen) oder höheren (tödlichen) Gaben ausgeführt.

Tabelle 5. Pernocton intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	62	2000	1	0,5							Ohne Wirkung
2 ♂	61	1400	1,4	1	3	5			5		
3 ♀	60	1200	2,4	2	3	12			12		
4 ♀	57	1100	3,3	3	10				10		
5 ♂	55	1200	4,8	4	1	17			17		
6 ♀	53	2250	11,2	5	1	1	18	15	34		
7 ♂	54	1100	6,6	6	1	1	20	9	30		
8 ♂	59	1200	7,2	6	1	—	3			4 †	Atemlähmung
9 ♀	56	1300	8,45	6,5	3	1	16	16	33		
10 ♀	58	1400	9,8	7	1	—	3			4 †	Atemlähmung

Auch Pernocton wurde vergleichsweise intravenös verabreicht. In 8 Versuchen wurde die untere und obere Grenze der wirksamen Menge festgestellt, wie dies aus Tabelle 6 ersichtlich ist.

Tabelle 6. Pernocton intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♀	18	2000	20	10							Keine Wirkung
2 ♀	10	1100	22	20	5	10	20	20	50		
3 ♂	1	2800	40	14	5	3			3		
4 ♂	23	1100	33	30	1	1	30	35	66		
5 ♂	5	2700	189	70	1	8	80	26	114		
6 ♀	17	1300	117	90		6	86	30	122		
7 ♂	24	1200	120	100	3		3	3		9 †	
8 ♀	51	2700	300	111	2	2	3			7 †	

4. Evipannatrium.

Evipannatrium fand in 8 Versuchen Anwendung. Das Mittel wurde in Mengen von 1,9—9,45 mg (1—5 mg/kg) in einer 2%igen Lösung mit 0,8 g Kochsalzgehalt verabreicht. Hervorzuheben wäre hier, daß in sämtlichen Fällen, in welchen eine tiefe Narkose überhaupt eintrat, dies plötzlich erreicht wurde ohne eine vorausgehende leichte Narkose. Das Abklingen der Narkose verlief ebenfalls rascher, wenn auch mit einer nachweisbaren

Zeitspanne „leichter" Narkose. Ein Protokoll sei auszugsweise wiedergegeben.

Versuchsprotokoll Nr. 428. Weißes ♂ Kaninchen, 1550 g. Eingespritzt wurden 0,35 ccm der 2%igen Evipannatriumlösung.

Versuchsbeginn. Glatte Punktion, Liquorentnahme, langsames Einspritzen des Mittels.

1—6 Min. post Inj.: Sofort tiefer Schlaf, der ganze Körper in spontaner Seitenlage, auf Reiz keine Korrektion, weder Corneal- noch Rückenmarksreflexe vorhanden (Stadium 6). Dieser Zustand ist 6 Min. hindurch zu beobachten, ab und zu durch Krämpfe unterbrochen. Während der ganzen Zeit Spontannystagmus und Speichelfluß. 7 Min. post Inj.: Lagekorrektion des Vorderkörpers durch Reiz auslösbar (Stadium 3). 8 Min. post Inj.: Lagekorrektion des ganzen Körpers durch Reiz auslösbar (Stadium 2—3). 9 Min. post Inj.: Das Tier sitzt normal, beim Laufen Ataxie (Stadium 1). 10 Min. post Inj.: Unverändert. 11 Min. post Inj.: Tier normal.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch in den übrigen Versuchen, welche in Tabelle 7 zusammengestellt sind.

Tabelle 7. Evipannatrium intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	430	1900	1,9	1		5					
2 ♂	425	2000	4	2		5					
3 ♀	426	2000	6	3			3	6	9		Krämpfe
4 ♂	427	1700	6,8	4			3	6	9		Nystagmus
5 ♀	438	2000	8,4	4,2			4	7	11		„
6 ♂	428	1550	7	4,5			6	4	10		„
7 ♀	432	1700	7,65	4,5			2				Atemlähmung, $^1/_2$ mg Lobelin intrazist., worauf das Tier erwacht
8 ♀	433	2100	9,45	4,5			2			2 †	Atemlähmung
9 ♂	434	2000	10	5			2			2 †	„
10 ♀	435	2650	13,25	5			3			3 †	„

Tabelle 8. Evipannatrium intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	340	2800	22	8							Ohne Wirkung
2 ♀	341	3000	30	10	0,5	2			2		
3 ♀	342	3250	51	16		4			4		
4 ♂	343	2000	50	25			6	6	12		
5 ♂	344	1400	112	80			23	22	45		
6 ♀	345	2000	170	85			45	60	105		
7 ♀	346	3000	270	90			2			2 †	
8 ♀	347	1500	150	100			2			2 †	

Auch die intravenöse Evipannarkose verläuft rascher als die Narkose mit den früher angeführten Mitteln. Wie bei der intrazisternalen Anwendung, ist auch hier der Beginn der Narkose am meisten beschleunigt, wobei der „leichte" Narkosengrad meistens übersprungen wird, beim Abklingen der Narkose dagegen verhältnismäßig länger anhält. Tabelle 8 zeigt diese Verhältnisse.

5. Urethan.

Urethan wurde in Mengen von 20—100 mg (12—62 mg/kg) in 10 Versuchen intrazisternal gespritzt, ohne daß eine regelrechte Narkose hervorgerufen werden konnte. Die Tiere zeigten verschiedene Grade der Übererregbarkeit, der motorischen Unruhe und manchmal traten auch Krämpfe auf. Bei höheren Dosen trat in 3 Fällen der Tod durch Atemlähmung ein. Ein Versuchsprotokoll sei auch hier auszugsweise angeführt.

Versuchsprotokoll Nr. 36. Weißes ♀ Kaninchen, Körpergewicht 1500 g. Eingespritzt wurden 0,75 ccm einer 10%igen Urethanlösung (mit Liquor innig vermischt).

Versuchsbeginn. Punktion, Ablassung von 0,7 ccm Liquor, Spritze angesetzt, Liquor zu 0,75 ccm Urethanlösung angesaugt und langsam zurückgespritzt. Kanüle entfernt, Tier auf die Drehscheibe gefesselt. Das Tier streckt sich sofort nach der Injektion (Streckkrampf).

1 Min. post Inj.: Krämpfe, korrigiert passive Seitenlage prompt, Nystagmus. 2 Min. post Inj.: Das Tier liegt ausgestreckt, aber prompte Lagekorrektion auf Reiz (keine Narkose). 5 Min. post Inj.: Leichte Übererregbarkeit, sonst normal.

Tabelle 9. Urethan intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	15	1600	20	12,2							Keine Narkose
2 ♂	16	1800	40	22							„ „
3 ♀	118	2200	60	27							„ „
4 ♀	34	1700	51	30							
5 ♂	35	1700	68	40							Motorische Erregung
6 ♀	36	1500	75	50							Motorische Erregung
7 ♀	237	1700	80	46							Keine Narkose, tonische Krämpfe
8 ♀	138	2000	90	45						2 †	Atemlähmung
9 ♂	139	1800	90	50						2 †	„
10 ♂	117	1600	100	62						2 †	„

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse sämtlicher Versuche. Tabelle 10 die Ergebnisse mit intravenöser Verabfolgung des Mittels.

Tabelle 10. Urethan intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	339	1450	145	100							Keine Wirkung
2 ♂	241	1500	225	150							,, ,,
3 ♂	315	1800	360	200	2	3					
4 ♀	338	1250	375	300	2	2	4	24	30		
5 ♀	317	1300	520	400	1	1	8	20	29		
6 ♂	302	2500	1500	600	1		35	120	155		
7 ♀	356	1250	1500	1200			120	360	480		
8 ♂	367	1100	1540	1400			220	360	580		
9 ♀	215	1800	3600	2000			3			3 †	
10 ♀	316	2000	4000	2000			3			3 †	

6. Chloralhydrat.

Das Mittel wurde in 9 Versuchen in verschiedenen Konzentrationen gespritzt, wobei in 2 Fällen Narkose erzielt wurde. 3 Versuche endeten tödlich und in 4 Fällen wurde keine Narkose erreicht. Die Schwierigkeit ergab sich dadurch, daß wirksame und tödliche Dosis ziemlich dicht beieinander liegen. Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, konnte zwar in einem Falle mit 14 mg/kg eine kurzdauernde Narkose erzielt werden, in einem zweiten Falle mit 12 mg/kg noch keine, wogegen 15 mg/kg schon tödlich waren.

Tabelle 11. Chloralhydrat intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♀	112	2800	11,2	4							Keine Wirkung
2 ♀	113	2000	10,4	5,7							,, ,,
3 ♂	110	3000	30	10							Keine Narkose, Krämpfe
4 ♂	111	1700	21,4	12							Keine Narkose,
5 ♂	125	2000	28	14	2	5	10	5	20		
6 ♂	115	2000	30	15	2	5				7 †	Atemlähmung
7 ♀	114	1500	30	18	2	5	6	2	13		2 Min. n. Beginn der tiefen Nark. Einsetzen der künstl. Atmung
8 ♀	122	1550	40	26						2 †	
9 ♂	10	1700	102	60						0 †	Atemlähm. sof.

Bei der intravenösen Versuchsreihe mußten bei weitem größere Dosen gegeben werden, es wurde aber trotz der fast stets eintretenden Thrombose der verwendeten Ohrvene lang anhaltende tiefe Narkose erzielt, wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist.

Tabelle 12. Chloralhydrat intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	202	2900	150	52							Keine Narkose
2 ♂	204	2500	200	80							,, ,,
3 ♀	205	2900	250	86	3	2	3	9	14		
4 ♀	206	2900	350	121	3	2	13	12	27		
5 ♀	207	2900	400	136	3	2	20	20	42		
6 ♂	208	2850	500	176	2	2	41	20	63		
7 ♂	232	1200	228	190	1		46	20	66		
8 ♂	231	1200	240	200	1	1	38	18	56		
9 ♀	234	1100	220	200	0,5		30	26	56		
10 ♀	235	1600	336	210			37	15	52		
11 ♂	233	1650	363	220						3 †	
12 ♂	209	2700	600	223			20			20 †	

7. Chloralose.

Chloralose kam in 7 Versuchen in einer 0,2—0,5%igen Lösung mit 0,8% Kochsalzzusatz zur Anwendung. Die Lösung mußte durch Erwärmen hergestellt werden. Es wurden Mengen von 0,2—3,3 mg (0,1—3,0 mg/kg) eingespritzt. Die Wirkung gleicht der Luminalnatriumwirkung mit dem Unterschied, daß die Latenzzeit auffallend lang ist, insbesondere bei den kleinen Gaben. Doch auch nach der tödlichen Dosis kommt es vor, daß die Narkose erst 15 Minuten (!) nach der Injektion beginnt. Die Dauer der Narkose ist aber nicht besonders verlängert. Bei tödlichen Gaben erscheint vor dem Tode ein für Chloralose charakteristisches „terminales" Atmen. Der Tod tritt nicht unter dem Bilde der plötzlichen zentralen Atemlähmung ein, wie dies durch folgendes Protokoll illustriert wird:

Versuchsprotokoll Nr. 206 (auszugsweise). Weißes ♀ Kaninchen, 1300 g Körpergewicht. Verwendet wurde 0,26 ccm der 0,5%igen Chloralose-Lösung (1 mg/kg).

Versuchsbeginn. Glatte Punktion, Liquorentnahme, langsame Injektion. 1—15 Min. post Inj.: Tier normal. 16 Min. post Inj.: Passive Seitenlage des Hinterkörpers auf Reiz korrigiert (Stadium 1–2). 28 Min. post Inj.: Ganzer Körper in Seitenlage, keine Lagekorrektion auf Reiz, Cornealreflex abgeschwächt, Rückenmarksreflexe erhalten (Stadium 4). 32 Min. post Inj.: Sämtliche Reflexe erloschen (Stadium 6). 37 Min. post Inj.: Die Atmung des Tieres wird verlangsamt, durch kurze, ruckweise Atembewegungen unterbrochene lange Atempausen. 42 Min. post Inj.: Exitus.

Bei intravenöser Anwendung konnte die tödliche Dosis überhaupt nicht erreicht werden, da das Mittel auch in der Wärme nur bis zu 0,5% löslich ist und mehr als 30 ccm einem Kaninchen nicht gut intravenös injiziert werden können. Die Narkose dauerte in einem Falle über $6^1/_2$ Stunden, ohne aber irgendwie schädlich zu wirken, wie dies aus Tabelle 14 entnommen werden kann.

Tabelle 13. Chloralose intrazisternal.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♀	201	2000	0,2	0,1							Keine Wirkung
2 ♀	202	1500	0,3	0,2	18	15			15		
3 ♂	203	3000	0,75	0,25	15	13	15	20	48		
4 ♂	204	1500	0,75	0,50	14	12	20	25	57		
5 ♂	205	1200	2,4	2,0	6	12	92			110 †	
6 ♀	206	1300	1,3	1	15	13	14			42 †	
7 ♀	207	1100	3,3	3	5	5	16			26 †	

Tabelle 14. Chloralose intravenös.

Versuch Nr.	Protokoll Nr.	Körpergewicht g	Menge Substanz mg	Menge Substanz mg/kg	Zeitlicher Verlauf der Narkose in Min. B.	L.	T.	L.	Gesamtdauer	Exit. nach Min.	Bemerkungen
1 ♂	250	2000	14	7							Keine Wirkung
2 ♂	251	1500	15	10	25	30			30		
3 ♀	252	1700	34	20	10	30	20	20	70		
4 ♂	253	1400	35	25	10	43	25	20	88		
5 ♀	254	1250	62,5	50	24	40	126	50	216		
6 ♀	255	1300	91	70	15	5	190	152	347		
7 ♂	256	900	135	150	3	2	220	305	527		

Zusammenfassung.

Wenn wir die an Kaninchen gewonnenen Versuchsergebnisse überblicken, muß es sofort auffallen, daß die verwendeten Stoffe in mehrere scharf geschiedene Gruppen zerfallen. Die erste Gruppe bilden die Barbitursäurepräparate, wie Luminalnatrium, Veronalnatrium, Pernocton und Evipannatrium, mit denen bei intrazisternaler Anwendung stets und sicher eine Narkose zu erzielen ist, da die wirksamen und die tödlichen Dosen erhebliche Differenzen zeigen. Bei der zweiten Gruppe, der die chemisch anders beschaffenen Hypnotica Urethan und Chloralhydrat angehören, finden wir ein gänzlich abweichendes Verhalten, indem bei intrazisternaler Anwendung der Tod entweder schon eintritt, bevor eine Narkose überhaupt zu erreichen ist (Urethan) oder im günstigsten Falle die eben noch wirksamen und tödlichen Gaben hart beieinander liegen (Chloralhydrat). Nur in einem einzigen Chloralhydratversuch gelang es, eine rasch vorübergehende Narkose zu erzielen, ohne daß das Tier einging. Es sei hervorgehoben, daß dieser Unterschied nur bei der intrazisternalen Anwendung hervortritt, bei intravenöser Verabreichung dagegen die beiden Gruppen weitgehend ähnliches Verhalten zeigen, wie dies aus der Zusammenstellung in Tabelle 15 ersichtlich ist.

Tabelle 15.

	Kleinste wirksame Gabe in mg/kg		Kleinste tödliche Gabe in mg/kg		Dauer der Narkose nach der kleinsten wirksamen Gabe in Min.		Eintritt des Todes nach der kleinsten tödlichen Gabe in Min.	
	intrazisternal	intravenös	intrazisternal	intravenös	intrazisternal	intravenös	intrazisternal	intravenös
Luminalnatrium .	3,4	**50**	7,6	**200**	25	**30**	2	**482**
Veronalnatrium .	10,0	**150**	40,0	**450**	49	**120**	5	**103**
Pernocton	1,0	**19**	6,0	**110**	5	**15**	4	**10**
Evipannatrium .	1,0	**10**	4,5	**90**	5	**2**	2	**2**
Urethan	—	**200**	45,0	**2000**				
Chloralhydrat . .	15,0	**86**	15,0	**220**				
Chloralose . . .	0,2	**10**	1,0	**> 150**				

Um die Ursache dieser verschiedenen Wirkungsweise zu ergründen, müssen die Versuchsergebnisse für beide Gruppen und Anwendungsarten zunächst getrennt etwas genauer analysiert werden. Wenden wir uns zunächst der ersten Gruppe zu: es ist auffallend, daß bei intrazisternaler Anwendung Bruchteile der intravenös angewendeten Mengen genügen, um die Narkose bzw. den Tod herbeizuführen. Dagegen ist die Dauer der Narkose bei intravenöser Anwendung meist wesentlich länger, wenn in beiden Fällen die kleinsten eben noch wirksamen Gaben verglichen werden. Bei intrazisternaler Anwendung der Mittel ist nicht nur die Narkosedauer verkürzt, sondern auch der Beginn der Narkose ist beschleunigt, sogar der Tod tritt bei Verwendung der kleinsten tödlichen Dosen wesentlich früher ein, wenn das Mittel in die Zisterne eingeführt wird. Das unterschiedliche Verhalten des Evipannatriums wird später zu erklären sein.

Bei intravenöser Anwendung scheinen die Verhältnisse klar zu liegen. Wenn die Konzentration des Mittels in der Blutbahn eine gewisse Höhe erreicht, kann es auf gewisse Zentren des Gehirns (Schlafzentrum) entweder zufolge einer spezifischen Affinität zwischen Mittel und Zentrum, oder zufolge einer spezifischen Sensibilität des betreffenden Zentrums gegen das Mittel seine Wirkung ausüben, ohne die übrigen Gehirnteile wesentlich zu beeinflussen. Wenn die Konzentration des Mittels in der Blutbahn weiter ansteigt, kommen auch andere Gehirnteile unter ihre ausgesprochene Wirkung (Atemzentrum, Vasomotorenzentrum usw.); die erstere Konzentration wird durch die wirksame, letztere durch die tödliche Gabe des Mittels erreicht. Die erste Spalte der Tabelle 16 zeigt die Blutkonzentrationen der kleinsten wirksamen Gaben der Mittel dieser Gruppe, welche unter der Annahme errechnet wurden, daß die Blutmenge des Kaninchens etwa 10% des Körpergewichts ausmacht. Diese Konzentration wird bei intravenöser Anwendung selbstverständlich allen Gehirnteilen gleichmäßig angeboten und da die absolute Menge des Mittels verhältnismäßig hoch ist, bleibt die einmal erreichte Konzentration (auch die Narkose) verhältnismäßig lange Zeit bestehen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn das Mittel direkt in die Zisterne eingeführt wird. Wie der eingangs erwähnte Tuschversuch beweist, verteilt sich die intrazisternal eingeführte Flüssigkeit fast augenblicklich in den Liquorräumen und beginnt sofort in die angrenzende Gehirnsubstanz zu diffundieren, wobei selbstverständlich die angrenzenden Gehirnteile bedeutend höheren Konzentrationen ausgesetzt werden als die tiefergelegenen. Dies ist ein prinzipieller Unterschied zwischen den beiden Anwendungsarten, da, wie oben auseinandergesetzt wurde, bei intravenöser Anwendung allen Gehirnteilen annähernd die gleiche Konzentration angeboten wird.

Mit grober Annäherung können wir nun berechnen, welche die kleinste wirksame Konzentration des intrazisternal eingeführten Mittels im Liquor ist. Es konnte in zahlreichen Versuchen festgestellt werden, daß die Kapazität der in Frage kommenden Liquorräume in grober Annäherung 1,5—2 ccm pro kg Körpergewicht ausmacht. Die nach dieser Annahme berechneten kleinsten wirksamen Liquorkonzentrationen der angewendeten Mittel der ersten Gruppe sind in der zweiten Spalte der Tabelle 16 angegeben. Wie ersichtlich, betragen die Konzentrationen das 3—6fache der errechneten kleinsten wirksamen Blutkonzentrationen, was bei dieser groben Art der Berechnung als untereinander gut übereinstimmend bezeichnet werden kann.

Tabelle 16.

	Konzentration im Blut bei der kleinsten wirksamen intravenösen Gabe annähernd in mg%	Konzentration im Liquor bei der kleinsten wirksamen intrazisternalen Gabe annähernd in mg%	$\frac{\text{mg\% i. v.}}{\text{mg\% i. z.}}$ annähernd	Berechnete Entfernung vom Liquorraum weniger als mm
Luminalnatrium .	50	200	$^1/_4$	$< 0{,}5$
Veronalnatrium .	150	600	$^1/_4$	$< 0{,}5$
Pernocton	19	60	$^1/_3$	$< 0{,}4$
Evipannatrium .	10	60	$^1/_6$	$< 0{,}8$

Nach der Einführung des Mittels in den Liquorraum beginnt nun augenblicklich eine schnelle Diffusion des Mittels in die Gehirnsubstanz (hier sei wieder auf den schon erwähnten Tuschversuch von Heller und Hamperl hingewiesen), wobei die Konzentration rapid abnimmt. Wir können nun ebenfalls unter der wohl nicht voll zutreffenden Annahme einfacher Diffusionsvorgänge in grober Annäherung berechnen, in welcher Entfernung vom Liquorraum das Mittel im Kaninchengehirn ungefähr die errechnete Blutkonzentration erreicht. Wenn sich eine Substanz in allen Richtungen gleichmäßig ausdehnt, so ist ihre Dichte der dritten Potenz der Zunahme des Radius umgekehrt proportional (d. h. bei Verdoppelung des Radius wird die Dichte — Konzentration — 8mal geringer). Da der durchschnittliche Durchmesser der Liquorräume beim Kaninchen etwa 2 mm beträgt, somit sein Radius 1 mm ist, wird $^1/_3$ Konzentration bei einem Radius von etwa 1,4 mm (0,4 mm Tiefe) und

$^1/_6$ Konzentration bei etwa 1,8 mm Radius (0,8 mm Tiefe) erreicht. Da jedoch diese Berechnung nur bei gleichmäßiger Substanzverteilung Gültigkeit hat, in Wirklichkeit aber ein Konzentrationsgefälle sich ausbildet, wird die so errechnete Konzentration in Wirklichkeit nicht erreicht, und somit sind die angegebenen Werte von 0,4 bzw. 0,8 mm Entfernung vom Liquorraum sicherlich zu hoch gegriffen. Der Vergleich der eben noch wirksamen Liquor- und Blutkonzentrationen scheint somit zu beweisen, daß das Zentrum, auf welches diese Gruppe der Schlafmittel einwirkt, höchstens 0,8 mm von der Begrenzung der Liquorräume entfernt sein kann. Die relativ kleine absolute Menge des einverleibten Mittels und die durch Diffusion erfolgende rapide Konzentrationsabnahme erklärt wiederum das rasche Abklingen der Wirkung.

Das unterschiedliche Verhalten des Evipans, das relativ rasche Abklingen auch der intravenösen Evipannarkose, welche sogar noch rascher als die intrazisternale verläuft, findet in der raschen Zerstörung des in den Kreislauf gelangten Evipans im Körper (Leber) ihre Erklärung; die Evipankonzentration des Blutes wird dadurch zumindest ebenso schnell wie die des Liquors durch die Diffusion vermindert, da im Liquor keine besondere Zerstörung des Mittels stattfindet. Aus Tabelle 15 ersehen wir, daß von Pernocton und Evipan intrazisternal die gleichen Mengen notwendig sind und auch die Narkosendauer annähernd gleich ist, wogegen bei intravenöser Anwendung die Pernoctonnarkose 7,5mal länger dauert.

In bezug auf die zweite Gruppe läßt sich folgendes feststellen: Auf Grund der oben angeführten einfachen Berechnung können wir aus der kleinsten wirksamen Blutkonzentration berechnen, wie hoch die kleinste wirksame Liquorkonzentration sein müßte, falls der Angriffsort dieser Substanzen der gleiche wie jener der ersten Gruppe wäre. Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, sind die dort berechneten Konzentrationen (auch die mit dem Grenzwert $^1/_6$ berechneten) beim Urethan und beim Chloralhydrat intrazisternal vollständig unwirksam, womit erwiesen ist, daß diese Mittel einen anderen, und zwar vom Liquorraum entfernter gelegenen Angriffsort haben müssen. Um diesen entfernteren Ort vom Liquorraum aus in wirksamer Konzentration erreichen zu können, müßte die Ausgangskonzentration im Liquor so hoch gesteigert werden, daß auch die spezifische Affinität des Mittels die viel näher liegenden vitalen Zentren (Atemzentrum) nicht mehr zu schützen vermag, weshalb der Tod z. B. durch Atemlähmung früher oder zugleich mit der Narkose eintritt. Diese Versuchsergebnisse (verschiedene Angriffsorte verschiedener Schlafmittel) scheinen die bekannte Pick-Molitorsche Auffassung über Hirnstamm- und Großhirn-Hypnotica durchaus zu bestätigen.

Die Chloralose kann in keine der beiden Gruppen eingereiht werden, die wirksamen Mengen sind intrazisternal auffallend gering (im Vergleich zu den intravenösen Gaben) und auch die besonders lange Latenzzeit des Wirkungseintritts kann vorerst nicht gut erklärt werden, obwohl der

Tabelle 17.

	Konzentration im Blut bei der kleinsten wirksamen intravenösen Gabe, annähernd in mg%	Entsprechende Konzentration im Liquor, berechnet mit dem Faktor $\frac{mg\%\ i.\ v.}{mg\%\ i.\ z.} = \frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{6}$ (aus Tab. 16) in mg%	Entsprechende Menge in mg/kg im Liquor	Resultat des Tierversuches mit der berechneten Menge:
Urethan . . .	200	600 — 1200	10 — 20	unwirksam
Chloralhydrat .	86	250 — 500	4 — 8	„

Umstand, daß die lange Latenzzeit auch bei intravenösen Gaben zutage tritt, dafür spricht, daß dies eine Folge der besonderen spezifischen Löslichkeitsbedingungen des Mittels in den Gehirnlipoiden ist.

Die Versuche beweisen weiterhin, daß Mittel mit zentralem Angriffspunkt intrazisternal verabreicht, nicht in jedem Falle wirksamer sein müssen als bei intravenöser Applikation. Dies ist vielmehr von dem Umstand abhängig, wie weit der Angriffsort des Mittels von der Oberfläche des Liquorraumes entfernt ist.

Schlußsätze.

1. Es wurde die Wirkung intravenös und intrazisternal eingeführter Schlafmittel und zwar: Luminalnatrium, Veronalnatrium, Pernocton, Evipannatrium, Urethan, Chloralhydrat und Chloralose an Kaninchen untersucht und verglichen.

2. Es wurde festgestellt, daß der Angriffsort des Luminalnatriums, Veronalnatriums, Pernoctons und Evipannatriums (Gruppe 1, sämtlich Barbitursäureabkömmlinge) sich in der unmittelbaren Nähe des Liquorraumes befindet (maximale berechnete Entfernung 0,8 mm).

3. Es konnte festgestellt werden, daß Urethan und Chloralhydrat nicht am selben Ort angreifen, sondern ihr Angriffspunkt sich vom Liquorraum weiter entfernt befindet, womit die Pick-Molitorsche Theorie der Schlafmittelwirkung eine weitere Stütze erhält.

4. Es wird darauf hingewiesen, daß zentralwirkende Mittel intrazisternal nicht unbedingt wirksamer sein müssen als bei intravenöser Verabreichung; dies ist von der Entfernung des Angriffspunktes vom Liquorraum abhängig.

5. Die besondere Wirkungsart der Chloralose — bei langer Latenzzeit der Wirkung im Vergleich zu intravenösen Gaben schon in kleinen Dosen intrazisternal gut wirksam — kann vorerst noch nicht genauer erklärt werden.

Literatur.

Hamperl, H. u. H. Heller: Arch. f. exper. Path. **174**, Heft 5—6 (1934). — Schoen, R.: Ebenda **113**, 245 (1926). — Girndt, O.: Ebenda **164**, Heft 1—3 (1932). — Pick, E. P. u. Mitarbeiter: Ebenda 1926—1930; Fortschr. d. Ther. 1930. — Magnus, R.: Körperstellung. Jul. Springer, 1924. — Meyer, H., R. Gottlieb u. E. P. Pick: Exper. Pharm. Urban u. Schwarzenberg, 1933.

Aus dem pharmakologischen Institut und der psychiatrisch-neurologischen Klinik der Universität Wien.

Über die Wirkung von Schlafmitteln am Menschen bei direkter Einbringung in den Liquor cerebrospinalis mittels Suboccipital-Stich.

Von

H. Urban.

(Eingegangen am 8. VIII. 1935.)

Die Arbeiten über die Einführung von Medikamenten in die Cisterna occipitalis haben als gesicherte Tatsache erwiesen, daß der Übertritt dieser Substanzen aus dem Liquor cerebrospinalis (L. c. sp.) in das Blut entweder gar nicht oder nur ungemein langsam erfolgt.

Insbesondere geht dies aus den Versuchen von Heller und Kusunoki[1] an Hunden hervor, die nach intracisternal eingeführtem Pitressin die zentrale pressorische Pitressinwirkung scharf von der peripheren trennen konnten, sowie auch aus Cushings[2] Experimenten, der mittels direkter Injektion von Pilocarpin, Physostigmin, Pituitrin und Histamin in die Seitenventrikel beim Menschen ebenfalls Wirkungen an vegetativen Zentren von den peripheren unterscheiden konnte.

Zu erwähnen wäre hier weiter die Erfahrung von J. Janossy[3], der beim Menschen Atropin und Adrenalin in die Cisterna occipitalis in verhältnismäßig großen Mengen injizierte, ohne einen peripheren Einfluß nachweisen zu können; ähnliche Beobachtungen konnte auch F. Borbély[4] bei seinen vielfachen Versuchen mit Adrenalin und mit Schlafmitteln an Kaninchen und Hunden verzeichnen.

Die offenbar sehr erschwerte Passage der in den L. c. sp. eingeführten Stoffe in das Blut, läßt nicht nur das Studium zentraler Angriffspunkte für Pharmaca verschiedener Art zu, sondern regt auch zum Studium der Frage an, wie rasch die in den L. c. sp. eingeführten zentral wirkenden Stoffe aus dem Liquor zu ihren zentralen Wirkungsorten gelangen. Von manchen Giften, wie den Lokalanaesthetica Cocain, Novocain und Tropacocain ist ihre augenblicklich einsetzende Atemlähmung bekannt, ebenso auch die sofort entstehende antagonistische Coramin- und Lobelinwirkung bei intracisternaler Injektion[3]. Es war naheliegend, gerade die Wirkung von Schlafmitteln beim Menschen nach intracisternaler Einverleibung zu

---

[1] Heller, H.: Klin. Wschr. **13**, 241 (1934); Heller, H. u. J. Kusunoki: Arch. f. exper. Path. **173**, 301 (1933). — [2] Cushing, H.: Proc. Nation. Acad. of Sciences **17**, 163 (1931). — [3] Janossy, J.: Arch. f. Psych. **81**, 231 (1927); Dtsch. Z. f. Nervenheilkde. **92**, 273 (1926), **113**, 278 (1930). — [4] Borbély, F.: Arch. f. exper. Path. **179**, 483 (1935).

untersuchen, von Mitteln also, die einen sicheren zentralen Angriffspunkt besitzen.

Es war gleichzeitig von Interesse, ob das Schlafsteuerungszentrum, das v. Economo in das Höhlengrau des III. Ventrikels verlegt, ebenso leicht vom Liquor aus erreicht werden könne, wie etwa die oberflächlich am Boden des IV. Ventrikels gelegenen Atem- und Vasomotorencentra, die durch Stoffe wie Coramin oder Lobelin oder die Lokalanaesthetica nahezu augenblicklich erregt oder gelähmt werden können. Zu diesem Zweck waren beim Menschen die nachfolgenden Untersuchungen mit Schlafmitteln angestellt worden. Für diese Untersuchungen standen solche Fälle zur Verfügung, die teils zum Zwecke der Liquoruntersuchung, teils zur Vornahme einer Myelographie einer Suboccipitalpunktion unterworfen werden mußten.

Versuche.

Gelegentlich dieser diagnostischen Eingriffe wurden 50 Fällen folgende 4 Schlafmittellösungen injiziert: Luminalnatrium, Veronalnatrium (Medinal), Evipannatrium und Chloralhydrat.

Über die direkte Einverleibung des Luminalnatriums in den Liquor cerebrospinalis zur Behandlung des Status epilepticus, war in der Literatur schon berichtet worden[5]. Über die Wirkung anderer Schlafmittel bei Applikation direkt in den Liquor cerebrospinalis, ist im Schrifttum aber noch nichts bekannt. Es ist deshalb begreiflich, daß bei diesen Untersuchungen mit größter Vorsicht zu Werke gegangen und vorerst nur mit kleinen Dosen der Anfang gemacht wurde.

Aus äußeren Gründen konnten die Untersuchungen nur an weiblichem Krankengut ausgeführt werden; von diesen Patientinnen litt ein Teil an genuiner Epilepsie, der andere Teil an spinalen Prozessen, wie Syringomyelie, Myelitis oder Tu. spinalis. Es waren somit fast durchwegs Fälle mit ziemlich normalen intrakraniellen Verhältnissen. Fast ausnahmslos standen die Patientinnen im dritten oder vierten Dezennium ihres Lebens, waren in gutem Allgemeinzustand und litten an keinerlei Schlafstörungen.

Die an ihnen angestellten Untersuchungen, über die Wirkung von suboccipital dem L. c. sp. injizierten Schlafmitteln, hatten folgende Ergebnisse:

a) Wirkung von Luminalnatrium nach intraoccipitaler Injektion.

Luminalnatrium 0,025 g (= 1 ccm einer 2,5%igen Lösung): von 10 Fällen verfielen nur drei nach Ablauf von 15—30 Minuten in einen leichten Schlaf, der 30—40 Minuten dauerte.

Luminalnatrium 0,05 g (= 1 ccm einer 5%igen Lösung): von 10 Fällen fiel keiner in Schlaf, nicht einmal in einen leichten Schlummer!

[5] Amaducci: Zentralbl. f. Neurologie u. Psychiatrie **58**, 6, 7 (1931).

Wohl aber trat bei einigen leichter Schwindel oder Kopfschmerz nach der suboccipitalen Injektion des Mittels auf.

Luminalnatrium 0,1 g (= 2 ccm einer 5%igen Lösung): von 5 Fällen schliefen 3 tief ein; der Schlaf dauerte 1—$1^1/_2$ Stunden, trat aber allerdings erst nach einer Pause von 30—45 Minuten ein. Bei dieser Dosis hatte, zum Unterschied von der vorhergehenden Gruppe, ein Fall über leichten Brechreiz nach der Injektion geklagt, so daß im Hinblick darauf von der Verabreichung höherer Dosen von Luminal Abstand genommen war.

b) Wirkung von Veronalnatrium nach intraoccipitaler Injektion.

Weder in der Dosis von 0,025 g noch in der von 0,05 g Medinal zeigte sich die geringste Müdigkeit, geschweige denn irgendein Schlafbedürfnis. Jede der beiden Dosen war an je 5 Fällen versucht worden. 2 Fälle von der zweiten Gruppe (0,05) klagten während der ersten 15 Minuten nach der Injektion über Doppelsehen. Beide Fälle waren während dieser Zeit auch psychomotorisch unruhig.

c) Wirkung von Evipannatrium nach intraoccipitaler Injektion.

Evipannatrium 0,025 g (= 1 ccm einer 2,5%igen Lösung): Es verfiel von 5 Fällen nur einer etwa 5 Minuten nach der Injektion in einen leichten, etwa 30 Minuten dauernden Schlaf.

Evipannatrium 0,05 g (= 1 ccm einer 5%igen Lösung): Es verfielen alle (3) Fälle in einen tiefen Schlaf schon nach einigen Minuten; diesem prompten Einschlafen war aber ein deutlicher, wenngleich sofort wieder verschwindender Kollaps mit Arrhythmie in Puls und Atmung und mit Blutdrucksenkung vorausgegangen. Wegen dieser beunruhigenden Nebenerscheinungen wurden die Untersuchungen mit Evipan in einer Dosis von 0,05 g schon beim dritten Fall abgebrochen*.

---

* Auf unsere Bitte hatte die I. G. Farben-Industrie A.-G. in Leverkusen Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzentration und der Gefrierpunktserniedrigung in verschieden konzentrierten Lösungen des Evipannatriums und Luminalnatriums vornehmen lassen, wofür wir hier wärmstens danken. Es ergab sich, daß Lösungen von Evipannatrium eine stärkere Alkaleszenz und mitunter auch einen etwas höheren osmotischen Druck aufweisen als die entsprechenden Luminalnatriumlösungen. Es wäre möglich, daß die beobachteten Nebenwirkungen der intraoccipital eingespritzten 5%igen Evipanlösungen auf das Atmungs- und Vasomotorenzentrum im Gegensatz zu den nahezu indifferenten Luminalnatriumlösungen zum Teil wenigstens auf diese Eigenschaften zurückzuführen sind. Die einschlägigen p_H- und Δ-Werte sind folgende:

		p_H	Δ
Evipannatrium	2%ig	9,4	— 0,28°
„	4%ig	9,6	— 0,66°
„	6%ig	9,8	— 1,00°
Luminalnatrium	2%ig	8,8	— 0,28°
„	4%ig	8,8	— 0,54°
„	6%ig	8,9	— 0,86°

d) Wirkung von Chloralhydrat nach intraoccipitaler Injektion.

Aus der Gruppe der kortikalen Schlafmittel war nur das Chloralhydrat in einer Dosis von 0,025 g versucht worden. Danach war bei 2 von 7 Fällen nach 10—30 Minuten Intervall ein leichter Schlaf eingetreten, der etwa 30 Minuten dauerte; die übrigen 5 Fälle zeigten keinerlei Zeichen einer Schlafwirkung.

Vor der Injektion aller genannten Schlafmittellösungen war immer mindestens dieselbe Menge Liquor abgelassen worden, ein Vorgang, der an sich bekanntlich keinerlei einschläfernde Wirkung ausübt. Auch Kontrolluntersuchungen mit Injektion von 1–2 ccm physiologischer Kochsalzlösung mittels der Suboccipitalpunktion in den L. c. sp. zeigten keinerlei schlafhemmende oder schlafstörende Wirkung.

Zusammenfassung.

Übersieht man die erhobenen Befunde, so fallen bei der intraoccipitalen Injektion von Schlafmitteln zwei Beobachtungen vor allem auf: 1. die verhältnismäßig schwache Schlafmittelwirkung, trotz Anwendung nicht zu kleiner Schlafmittelgaben, und 2. die relativ lange Latenz, nach welcher der Schlaf eintritt. So haben Luminalnatrium, Veronalnatrium sowie Chloralhydrat nur in wenigen Fällen Schlaf bewirkt und dies erst, wie z. B. beim Luminalnatrium, nach einer Latenz von 30 Minuten, wiewohl dieses Schlafmittel in Gaben von 0,1 g injiziert wurde, also in Mengen, die intravenös beigebracht wahrscheinlich in kürzester Zeit schlafmachend gewirkt hätten. Veronalnatrium hat weder in Dosen von 0,025 g noch in denen von 0,05 g Schlaf erzielt, Chloralhydrat in Dosen von 0,025 g nur in 2 Fällen von 7 leicht hypnotisch gewirkt und dazu mit einer Wirkungsverspätung von 10—30 Minuten. Nur Evipannatrium scheint in Mengen von 0,025—0,05 g verhältnismäßig rasch Schlaf erzeugt zu haben.

Diese Beobachtung der verschiedenen Wirksamkeit der Barbitursäurederivate bei intraoccipitaler Darreichung ist nach manchen Gesichtspunkten bemerkenswert. Sie zeigt vor allem, was man bei sonstiger oraler oder parenteraler Darreichung nicht feststellen kann, weil die unübersehbaren Verhältnisse der Resorption und Blutverteilung die Wirksamkeit maßgebend beeinflussen, daß selbst bei direkter Einwirkung auf die Gehirnlipoide trotz großer chemischer Verwandtschaft die Wirkungsweise dieser Schlafmittel recht verschieden ist. Dies läßt sich wohl am besten schon durch die Verschiedenheit der Teilungskoeffizienten der verschiedenen Barbiturderivate erklären. So unterscheiden sich die einander sonst nahestehenden Schlafmittel Veronal, Dial und Luminal nach Kurt H. Meyer und Hemmi[6] sehr wesentlich in ihren Teilungskoeffizienten gegen Oleinalkohol und Wasser: Veronal hat den Teilungskoeffizienten 1,37, Dial

[6] Meyer, Kurt H. u. H. Hemmi: Biochem. Z. **277**, 39 (1935).

den von 2,4, Luminal jenen von 5,9. Aber darüber hinaus mag unabhängig von der allgemeinen Lipoidlöslichkeit, wie dies Meyer und Hemmi[6] schon ausführen, die spezielle Affinität dieser Stoffe zu bestimmten Lipoiden die spezifischen Wirksamkeitsunterschiede bedingen und vor allem die Wirkungsunterschiede der Schlafmittel nach intraoccipitaler Darreichung bei verschiedenen Tierarten erklären. Daraus erhellt ferner, daß ein quantitativer Vergleich der Schlafmittelwirkung an verschiedenen Tierarten schlechterdings unmöglich ist und daß jedes Schlafmittel nur für eine bestimmte Tierart, wenn überhaupt, so nur annähernd quantitativ erfaßt werden kann. So konnte z. B. Borbély[4] im Gegensatz zu den hier vorliegenden Befunden an Menschen zeigen, daß Kaninchen nach intraoccipitaler Injektion von Luminal sogar schon von bedeutend kleineren Dosen eingeschläfert werden, als von jenen, welche auch intravenös mit Sicherheit schlaferzeugend wirken, während bei Menschen selbst 0,1 g Luminal intraoccipital verabreicht, kaum zuverlässig tiefen Schlaf herbeiführt. Gerade die Erfahrungen der höchst unsicheren Schlafmitteldosierung gelegentlich der intravenös bewirkten Basisnarkose beim Menschen sprechen in gleichem Sinne und mahnen bei Aufstellung von Dosierungsschemen zu größter Vorsicht.

Die gleichen oben angeführten Gesichtspunkte betreffend die mannigfache Lipoidlöslichkeit und spezielle Lipoidaffinität sind auch für die Erklärung der verhältnismäßig langen Latenz, die mit Ausnahme des Evipans bei den meisten intraoccipital eingespritzten Mitteln zur Entfaltung der Schlafwirkung nötig ist, heranzuziehen. Die lange Latenz scheint überdies dahin zu deuten, daß die Schlafzentren beim Menschen nach intraoccipitaler Injektion von den Schlafmitteln nicht direkt vom Liquor aus erreicht werden, wie etwa die oberflächlich liegenden Vasomotoren- und Atemzentren, sondern daß der Angriffspunkt dieser Mittel weniger oberflächlich liegt und von den Schlafmitteln erst allmählich entsprechend ihrer Lipoidlöslichkeit und spezifischen Affinität für gewisse Gehirnlipoide von dem Ependym aus erreicht werden kann. Denn die räumliche Entfernung von der Einbringungsstelle in der Cisterna magna dürfte auf Grund der experimentellen histologischen Untersuchungen von Hamperl und Heller[7] insofern keine Rolle spielen, als das hier eingebrachte Injektionsgut ungemein rasch die Hirnventrikel wie auch die Hirnoberfläche erreicht.

Der Überblick der oben ermittelten Tatsachen lehrt, daß beim Menschen die intrazisternal eingeführten Schlafmittel im allgemeinen schlechter wirken als die intravenös eingebrachten; die letzteren scheinen mit dem Blute sofort an die Wirkungsstellen zu gelangen, während die intraoccipital gereichten — entgegen der ursprünglichen Erwartung — zumeist erst allmählich aus dem Liquor durch das Ependym an die spezifischen Angriffsorte herankommen und trotz Umgehung der Blut-

[7] Hamperl, H. u. H. Heller: Arch. f. exper. Path. **173**, 283 (1933).

bahn, und damit auch der störenden Blutverteilung im übrigen Körper, meist eine schwächere Schlafwirkung entfalten als bei der intravenösen Zufuhr.

Schlußsätze.

1. Dem Menschen in die Cisterna occipitalis einverleibte Schlafmittel wirken im allgemeinen schwächer als bei intravenöser Darreichung. Es zeigt sich, daß Veronalnatrium keine, Chloralhydrat und Luminalnatrium nur eine geringe, Evipannatrium eine mäßig starke Wirkung in den versuchten Mengen entfalten.

2. Der Eintritt der schwachen Schlafwirkung nach Luminal und Chloralhydrat ist an eine 10—30 Minuten lange Latenz gebunden, während die Schlafwirkung durch Evipannatrium rasch einsetzt und mit einer gleichzeitigen Schwächung des Vasomotoren- und Atemzentrums verbunden ist.

3. Die möglichen Ursachen für die beobachteten Wirkungsunterschiede werden besprochen.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Beiträge zur Pharmakologie des Bulbocapnins.

Von

Franz Th. Brücke.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. VIII. 1935.)

Seit der Reindarstellung des im Lerchensporn (Corydalis cava) enthaltenen Hauptalkaloids „Bulbocapnin", der Konstitutionsaufklärung durch Gadamer[1] und der ersten Beschreibung seiner spezifischen pharmakologischen Wirkungen durch Peters[2] hat sich eine sehr große Anzahl von vorwiegend neurologischen Untersuchern mit dieser Substanz beschäftigt. Das Interesse an Bulbocapnin wurde vor allem seit der Untersuchung von Fröhlich und Meyer[3] durch den Vergleich ihrer Wirkungen mit katatonen Zuständen in der menschlichen Pathologie und ähnlichen Bildern aus der experimentellen Physiologie wachgerufen.

Chemisch ist das Bulbocapnin nach den synthetischen Arbeiten von Späth und Mitarbeitern[4] ein dem Apomorphin nahe stehendes Alkaloid der Phenanthrenreihe (3, 4-Methylendioxy-6-methyl-apomorphin). Was seine pharmakologische Wirksamkeit anbetrifft, so ist vor allem festzustellen, daß diese in weitem Ausmaß einerseits von der zur Untersuchung verwendeten Tierart, andererseits von der Dosierung abhängt. Da diese beiden Umstände auch für den Versuch der Lokalisation des Angriffspunktes, der ja bisher die meisten Arbeiten gewidmet sind, ausschlaggebend sind, soll darauf im folgenden kurz eingegangen werden.

De Jong und Baruk[5] haben festgestellt, daß eine eigentliche, katalepsieähnliche Starre bei Kaltblütern nicht eintritt, und dieser Befund wurde von Henry[6] bestätigt. Sehr ausgesprochene Wirkungen sind dagegen schon bei Vögeln zu beobachten[7, 8], bei denen es vor allem zum Verlust des natürlichen Bewegungstriebes kommt, welcher Zustand nach Ansicht der holländischen Autoren[9] sich vom natürlichen Schlaf nur graduell unterscheidet. Mit höheren Dosen kann man bei Vögeln (Tauben) Erscheinungen hervorrufen, die mit den bei Säugetieren auftretenden durchaus vergleichbar sind[7]: So kommt es zum Verlust der Körperstell-

---

[1] Gadamer: Arch. Pharm. **240** (1902). — [2] Peters, F.: Arch. f. exper. Path. **51**, 130. — [3] Fröhlich, A. u. H. H. Meyer: Ebenda **87**, 173. — [4] Späth, E., H. Holter u. R. Poseger: Ber. über die ges. Physiol. **45**, 606. — [5] Jong, H. de u. H. Baruk: Proc. Roy. Acad. Amsterdam **32**, 940–946 (1929). — [6] Henry, C. W.: Amer. J. Psychiatrie **2**, 757–793 (1932). — [7] Schaltenbrand, G.: Arch. f. exper. Path. **103**, 1. — [8] Henry, G. W.: Psychiatr. Quart. **5**, 68–81. — [9] Baruk, H. u. H. de Jong: Proc. Roy. Acad. Amsterdam **32**, 947–950 (1929)

reflexe auf den Körper und zu stärkerem Hervortreten tonischer Labyrinthreflexe auf die Flügel; die Tiere behalten abnormale, unbequeme Lagen, in die sie künstlich gebracht werden, bei, nehmen spontan eine geduckte Haltung ein, die mit der von Schaltenbrand[7] hervorgehobenen „Beugehaltung" gewisse Ähnlichkeit hat. Im allgemeinen sind jedoch die Dosen von Bulbocapnin, die zur Hervorbringung solcher Symptome verwendet werden müssen, höher als bei Säugetieren[10]. Am deutlichsten tritt die eigentümliche Muskelsteifigkeit, der katatone Negativismus, das Beibehalten unbequemer Lagen, sowie die Beeinflussung der Magnusschen Stellreflexe und der vom Labyrinth ausgelösten Reflexe auf die Körperhaltung bei Tieren mit hoch entwickeltem Neopallium (Affen, Katzen) hervor*, die deshalb ganz besonders zum Studium solcher Erscheinungen der Bulbocapninvergiftung herangezogen werden[11]. Der Schluß, den de Jong und Baruk[5] aus diesen Tatsachen zogen, daß die katatonen Erscheinungen vorwiegend durch Bulbocapninwirkung auf die Großhirnrinde zustande kommen, muß jedoch im Lichte neuerer Untersuchungen als nicht voll zutreffend bezeichnet werden. Die Rolle der einzelnen Hirnteile bei verschiedenen Tieren im Gesamtbild der Bulbocapninvergiftung, wird im einzelnen noch zu besprechen sein.

Sehr wichtig für dieses Problem war die Feststellung Schaltenbrands[11], die von allen späteren Autoren bestätigt wurde, daß das Bulbocapnin ein ausgesprochen phasisch wirkendes Gift ist. Kleine Gaben des Alkaloids rufen bei allen Säugetieren, die überhaupt darauf empfindlich reagieren, vor allem ein Aufhören des physiologischen Bewegungsdranges und Schläfrigkeit hervor. Dabei ist die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen völlig erhalten, die Körperstellung wird rasch korrigiert. Dieses Stadium, obwohl es dasjenige ist, welches für die praktische Anwendung des Bulbocapnins beim Menschen ganz besonders in Betracht kommt, ist bisher merkwürdigerweise sehr wenig berücksichtigt worden, und wir haben es daher für angezeigt gehalten, gerade die Wirkung kleiner Bulbocapningaben in Kombination besonders mit Schlafmitteln zu untersuchen, um so mehr, als schon Peters[2] auf die leicht hypnotischen Wirkungen des Stoffes hingewiesen hatte. Angaben über die Wirkung relativ kleiner Dosen finden sich nach dem Gesagten in der Literatur vor allem in Selbstversuchen[7] und in Versuchen am gesunden und kranken Menschen[12, 13, 14, 15]. Die zu der von Schaltenbrand und de Jong[16] inaugurierten Therapie

---

* In neuester Zeit haben A. Van Harreveld u. D. J. Kok[18] beim Pferd nach intravenöser Injektion von 1,0 g Bulbocapnin den sogenannten „Negativismus" eindrucksvoll zeigen können.

[10] Henry, G. W. u. H. de Jong: Acta Psychiatr. (København) **5**, 463—471 (1930). — [11] Schaltenbrand, G.: Pflügers Arch. **209**, V/VI, 623—642 (1925). — [12] Giacomo: U. de Riv. Path. nerv. **36**, 423—454 (1930). — [13] Buscaino, V. M. u. S. Gullota: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. **6**, 970—974. — [14] Fleischhacker, H.: Dtsch. med. Wschr. **52**, 352 (1926). — [15] Hill, T. R.: Lancet **1**, 968—971 (1929). — [16] Jong, H. de u. G. Schaltenbrand: Klin. Wschr. **3**, 2045—2049 (1924).

des postenzephalitischen Tremors verwendeten Bulbocapningaben von 0,1—0.2 g subcutan, rufen beim Menschen keine Katalepsie hervor[17]. Dieselben Dosen (0,1 g) wurden von italienischen Autoren[12, 13] vielfach intravenös verabreicht, und auch dabei über eigentliche katatone Symptome nicht berichtet. Es stellte sich vielmehr nach solchen Gaben ein als quälend empfundenes Müdigkeitsgefühl bei klarem Bewußtsein und völlig normaler Sensibilität ein, welches jedoch selten eigentlichen Schlaf herbeiführte.

Steigert man bei Versuchstieren allmählich die Dosis, so treten nunmehr die oft beschriebenen Erscheinungen der eigentlichen Katatonie auf. Hunde nehmen in diesem Stadium eine von Schaltenbrand[7] beschriebene Haltung ein, welche durch Tonussteigerung vor allem der Beugemuskeln bewirkt wird. Passive Bewegungen der Extremitäten begegnen einem zähen Widerstand. Sehr ähnlich sind die Erscheinungen bei der am häufigsten untersuchten Katze. Auch der Versuch, die Tiere durch Schieben usw. zu spontanen Bewegungen zu veranlassen, scheitert: Die Tiere lassen sich manchmal auf gestreckten Beinen verschieben (Negativismus)[18]. Diese eigenartige Muskelsteifheit hat einzelne Autoren[3] trotz augenscheinlicher Unterschiede zu einem Vergleich mit der Sherringtonschen Enthirnungsstarre veranlaßt; in diesem Zusammenhang sind die Versuche von K. P. Richter und A. S. Paterson[19] an Affen zu erwähnen, durch welche die Autoren zu der Auffassung kommen, daß auch bei der Bulbocapninvergiftung reflektorisch aufrechterhaltene Tonuserhöhungen eine Rolle spielen. Diese Autoren stellten nämlich fest, daß ein erwachsener, an 3 Extremitäten gefesselter Rhesusaffe, der mit der einen frei gebliebenen Hand an ein Seil gehängt wird, sich augenblicklich zu Boden fallen läßt, während ein neugeborenes Tier wegen des Vorhandenseins eines Greifreflexes sein ganzes Körpergewicht an einem Arm hält. Unter Bulbocapninwirkung tritt nun auch beim erwachsenen Affen der Greifreflex zutage, und es kann der Grad der Katalepsie sehr genau an der Zeit gemessen werden, die bis zum Herabfallen des Tieres vergeht. Wiederholt man diesen Versuch im Abstand von 15 Minuten, so erhält man anschauliche Kurven über den Verlauf der Katalepsie. Die genannten Autoren hatten nun den Eindruck, als ob kataleptisch gemachte Affen mit dem Schwinden der Alkaloidwirkung das Seil loslassen wollten, dies jedoch wegen des reflektorisch aufrechterhaltenen Beugertonus nicht konnten.

In diesem Stadium der eigentlichen Katalepsie beschrieb Schaltenbrand[7] bei Affen und Hunden hyperkinetische Erscheinungen in Form eines fein- bis grobschlägigen, sehr gleichmäßigen Tremors, welchen auch wir bei Hunden stets beobachteten. Schaltenbrand[7] wirft die Frage auf, ob dieser Tremor mit einer Störung der Wärmeregulation zusammenhängt, doch wurde gezeigt, daß er auch bei erwärmten Tieren auftritt.

[17] Jong, H. de u. G. Bourguignon: C. r. Soc. Biol. **99**, 57—59 (1928). —
[18] Harreveld, A. van u. D. J. Kok: Arch. néer. Physiol. **19**, 554 (1934). —
[19] Richter, K. P. u. A. S. Paterson: J. of Pharm. **43**, 677—691 (1931).

Tatsächlich sinkt aber bei Katzen unter Bulbocapninwirkung die Körpertemperatur ab[20]. Mit dem Problem der Wärmeregulation unter Bulbocapnin haben wir uns in unten zu beschreibenden, eigenen Versuchen ausführlicher beschäftigt. Bei Katzen beobachtet man in diesem Stadium, besonders deutlich nach Exstirpation der Großhirnrinde, häufig ein klägliches Schreien, das sich vor allem beim Kneifen ins Ohr, Anblasen der Tiere oder beim Pfeifen äußert. Diese Erscheinung wird von O. Sager[20] auf eine Enthemmung subcorticaler (vorwiegend myelenzephaler) Pseudoaffektzentren bezogen. Ebenso fällt weiter die Aufhebung einzelner Stellreflexe auf[11]: Zunächst wird bei Katzen besonders der Körperstellreflex auf den Kopf aufgehoben, dessen Reflexzentrum von Magnus bekanntlich im Mittelhirn, von Rademaker in den nucleus ruber lokalisiert wurde. Später erst werden die Labyrinthreflexe auf den Kopf, deren Zentren etwas weiter kaudal, bis in die Brückengegend reichen und auch der Körperstellreflex auf den Körper beeinflußt. Verhältnismäßig lange bleiben die Halsstellreflexe auf Kopf und Körper und die von den Gelenken und Bändern der Halswirbelsäule ausgehenden Reflexe erhalten, deren Zentren bis ins zweite Cervikalsegment kaudal reichen und besonders bei der „Umkehrreaktion" eine Rolle spielen. Damit hängt auch die Tatsache zusammen, daß im Gegensatz zur Enthirnungsstarre tonische Halsstellreflexe auf die Extremitäten fehlen[20].

Zweifellos kommt es in diesem „Hauptstadium" der Bulbocapninwirkung jedoch auch zu einer Beeinflussung des zentralen sensorischen und sensiblen Apparates, worauf schon Schaltenbrand[11], besonders aber Sager[20] hinweist, der diesbezüglich einen thalamischen Angriffspunkt in Betracht zieht. Daß tatsächlich die propriozeptive Sensibilität zentral gestört ist, geht ja bei Katzen aus der Beibehaltung höchst unbequemer Lagen der Extremitäten hervor. Eigentliche katalepsieähnliche, also der Schwerkraft entgegenwirkende Lagen derselben sollen jedoch nur bei Affen, nicht aber bei Katzen eingehalten werden[11]. Ob auch die exterozeptive Sensibilität, vor allem die Schmerzempfindung durch Bulbocapnin beeinflußt wird, erscheint bisher fraglich.

Um bei der Fülle verschiedenartiger Erscheinungen der Bulbocapninvergiftung nähere Anhaltspunkte für eine Lokalisation der einzelnen Wirkungen zu erhalten, wurden vielfach Versuche mit Entfernung einzelner Hirnteile herangezogen. Doch hat bereits Schaltenbrand[21] darauf hingewiesen, daß die Vergiftung in ihren verschiedenen Stadien nahezu alle Teile des Zentralnervensystems ergreift. Ausgenommen ist vielleicht die Medulla oblongata, deren Beteiligung höchstens in der von V. M. Buscaino und S. Gullota[13] (siehe auch schon Peters[2]) beobachteten Verminderung der Atembewegungen beim Menschen nach intravenöser In-

[20] Sager, O.: Z. exper. Med. **81**, 543–558 (1932). — [21] Schaltenbrand, G.: Pflügers Arch. **209**, V/VI, 664–674 (1925).

jektion erblickt werden kann. Exstirpation der Hirnrinde bei der Katze bewirkte in Versuchen von Schaltenbrand[22, 23], daß sich auf sonst Katalepsie machende Dosen von Bulbocapnin diese nicht mehr einstellte, und daß auch die Labyrinthreflexe nicht erloschen. Auch bei Affen sahen Krause und de Jong[24] keine Katalepsie auf der der Exstirpation einer Hirnrindenhälfte entsprechenden Seite, dagegen deutliche Katalepsie auf der normalen Seite. Schaltenbrand zog daraus den Schluß, daß die Großhirnrinde zum Zustandekommen der Katalepsie notwendig sei und auch die Wirkung auf die Stellreflexe eine Fernwirkung von seiten dieses Organs darstelle.

Schienen diese Versuche, welche noch durch die Tatsache gestützt wurden, daß gewisse, über die Großhirnrinde ablaufenden Reflexe durch Bulbocapnin aufgehoben werden[25] (vor allem die Stehbereitschaft Rademakers), die ursprüngliche Auffassung einzelner Autoren[5, 17, 23, 26] zu bestätigen, daß der Angriffspunkt vorwiegend in der Hirnrinde zu suchen sei, so haben spätere Untersucher doch gezeigt, daß auch nach Exstirpation der Großhirnrinde echte Katalepsie eintreten kann[20, 27]. Vor allen war es O. Sager[20], der gewisse Unterschiede in der Tonusverteilung während der Katalepsie nach einseitiger Rindenläsion beschrieb: Es ließ sich nämlich zeigen, daß die Kopfwendung nach der verletzten Seite, die einige Zeit nach der Operation wieder ausgeglichen worden war, unter Bulbocapninwirkung wieder deutlich hervortrat. Ähnliches hatten auch H. Krisch und E. H. Spiegel[28] bei Verletzungen der Rinde und des Striatum beobachtet. Ein ganz analoges Verhalten sahen O. Sager und A. Kreindler[29] nach einseitiger Labyrinthektomie. Aber auch nach vollständiger Entfernung der Hirnrinde und sogar des Corpus striatum wurde noch echte Katalepsie beobachtet, falls zwischen Operation und Versuch genügend Zeit verstreichen konnte, so daß die Tiere sich vom Operationsschock erholt hatten[20].

Wenn es also auch sicher ist, daß im Gesamtbild der Bulbocapninvergiftung die Großhirnrinde eine wichtige Rolle spielt, vor allem wohl bei den leicht hypnotisch wirkenden, den Gedankenablauf[7] erschwerenden therapeutischen Dosen, so kann es doch nicht zweifelhaft sein, daß die eigentliche, typische Wirkung durch Angriff an tiefer gelegenen Zentren zustande kommt. Dies gilt zunächst, wie F. Krause und H. de Jong[24] zeigten, für die hyperkinetischen Wirkungen, es gilt aber auch für die Katalepsie, die ja Schaltenbrand[7] mit dem sogenannten „akinetisch-rigiden Syndrom" des Menschen bei Erkrankung des extrapyramidalen

[22] Schaltenbrand, G.: Pflügers Arch. **209**, V/VI, 623–642 (1925). — [23] Schaltenbrand, G.: Ebenda, S. 643–652. — [24] Krause, F. u. H. de Jong: Z. Neur. **133**, 754–761 (1931). — [25] Gentile, G.: Diss. Napoli, 26 S. (1933). — [26] Bourguignon, G. u. H. de Jong: C. r. Soc. Biol. **99**, 19, 55–57 (1928). — [27] Harreveld, A. van u. D. J. Kok: Acta brev. Neer. Physiol. etc. **4**, 91–92 (1934). — [28] Krisch, H. u. E. A. Spiegel: Z. Neur. **122**, 535–544 (1929). — [29] Sager, O. u. A. Kreindler, Festschr. f. Marinesco **1933**, S. 599–604.

motorischen Systems verglichen hat. Wie wir im folgenden durch Beeinflussung lokalisierbarer Erregungserscheinungen zeigen werden, kommt dabei eine besondere Bedeutung den sogenannten Stammganglien des Großhirns zu. Die Starre dabei ist wohl durch eine Enthemmung mesenzephaler und myelenzephaler tonischer Zentra bedingt[20]. Auf eine solche Enthemmung sind ja auch die unter bestimmten Bedingungen auftretenden Pseudoschmerzreaktionen zurückzuführen.

Mit dem Fortschreiten der Vergiftung werden dann auch Reflexzentren für die labyrinthären sowie für die von der Körperoberfläche ausgehenden Stellreflexe ergriffen, bis schließlich bei höheren Gaben auch jene Apparate ausgeschaltet werden, die die Katalepsie aufrechterhalten. Es folgt in diesem Stadium eine Zeit, zu der die Versuchstiere sich ähnlich wie Normale bewegen und in der auch die Stellreflexe zum Teil wiederkehren. Unmittelbar nach diesem Stadium ergreift das Bulbocapnin als letzten Teil des Zentralnervensystems das Rückenmark[22] und es kommt zu strychninartigen Krämpfen, die unter Atemlähmung zum Tode führen. Gleichzeitig auch zu einer Erregung des Großhirns, die eine Art „status epilepticus" bedingt. Frei bleibt scheinbar von der Vergiftung das Kleinhirn, was daraus geschlossen wurde, daß z. B. das Symptom der Adiadochokinese und auch der cerebellare Tremor wenig beeinflußt wurde[25]. Dagegen wirkt Bulbocapnin, wie oben besprochen wurde, auf die sensiblen Zentren im Thalamus und sicher auch auf vegetative Apparate, was sich außer in der Temperatursenkung[20] auch in Herabsetzung des Grundumsatzes[30] und in Veränderungen des Blutchemismus ausdrückt[31 32].

Aus der Fülle der höchst mannigfaltigen Wirkungen des Alkaloids wurden im folgenden einige zur Untersuchung herausgegriffen, denen ein theoretisches Interesse zukam, die aber, so wie schon die Ergebnisse älterer Autoren, auf die praktische Verwendbarkeit des Bulbocapnins hindeuten.

Versuche.

I. Die Beeinflussung der Schlafmittelwirkung durch Bulbocapnin.

Für Versuche einer Kombination von Bulbocapnin mit Schlafmitteln wurden als Versuchstiere vor allem weiße Mäuse im Gewicht von etwa 20 g verwendet, da sich bei diesen Tieren, wie Steinmetzer[33] am hiesigen Institut gezeigt hat, die zur Herbeiführung des Schlafes nötigen Minimaldosen recht scharf bestimmen lassen. Die Substanzen wurden, ebenso wie das Bulbocapnin (Bulbocapnin. phosph. Merck*, in Ampullen oder Tabletten zu je 0,1 g, die letzteren wurden zur Herstellung frischer Lösungen verwendet) subcutan in wässeriger Lösung verabreicht. Die

* Das Alkaloid wurde uns von der Firma E. Merck freundlichst zur Untersuchung überlassen.

[30] Curti, G.: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. **6**, 981—984 (1931). — [31] Gullota, S.: Ebenda **6**, 976—977 (1931). — [32] Katzenelbogen, S. u. M. C. Meehan: J. Pharm. **47**, 131—139 (1933). — [33] Steinmetzer, K.: Arch. f. exper. Path. **132**, 172 (1928).

Dosierung geschah wie bei Steinmetzer nach dem vor jedem Versuch erneut bestimmten Nüchterngewicht, doch erwies es sich als nötig, stark untergewichtige Tiere (unter 15 g) auszuschalten, da für diese eine an fettreichen Mäusen ermittelte Dosis zu hoch ist.

Auf Bulbocapnin reagieren Mäuse recht empfindlich[5], obwohl Symptome, die der Katatonie bei höheren Tieren gleichzusetzen wären, sich schwer feststellen lassen. Die kleinsten Gaben, bei denen sich eine Wirkung zeigt, liegen bei 20 γ pro g Tier. Die Tiere stellen danach ihre Spontanbewegungen weitgehend ein, fliehen jedoch bei Berührung durchaus wie normale Tiere. Noch ausgeprägter zeigt sich diese Wirkung bei 50 γ pro g, von welcher Dosierung wir bei Kombinationsversuchen meist ausgingen. Seitenlage ertragen die Mäuse dabei nahezu niemals, gelingt es jedoch, sie durch vorsichtiges Behandeln in diese Lage zu bringen, so richten sie sich auf leises Berühren, Beklopfen der Unterlage oder Anblasen sofort auf, laufen einige Schritte weit, um dann wieder in ihren schlafähnlichen Ruhezustand zurückzukehren. Auffällig ist, daß auch bei deutlicher Bc.-Wirkung keine Ataxie auftritt.

Zur Beurteilung der Bc.-Wirkung bedienten wir uns auch einer von holländischen Autoren[34] angegebenen Methode, indem wir die Mäuse einen ausgespannten Wollfaden greifen ließen, um in ähnlicher Weise wie beim Affen aus der Zeit des freien Hängens an den Vorderpfoten und aus dem sonstigen Verhalten auf die Katalepsie schließen zu können. Die Resultate waren jedoch wenig befriedigend: Normale Tiere, die an den Vorderpfoten aufgehängt werden, ergreifen sofort den Faden auch mit den Hinterpfoten und wickeln den Schwanz um ihn. Dies tun aber auch Mäuse, die kleine Bc.-Gaben erhalten haben, obwohl sich bei ihnen die Wirkung bereits in einer Herabsetzung der Spontanbewegungen äußert. Tiere, die größere Dosen von Bc. (50 γ pro g) bekamen, hängen zwar gelegentlich längere Zeit an den Vorderpfoten, bevor sie sich fallen lassen und machen nur schwache Versuche, die Hinterbeine an den Faden heranzuziehen, doch weicht dieses Verhalten nicht von dem jener Mäuse ab, die eine unterschwellige Dosis eines Schlafmittels erhalten haben. Bei noch größeren Dosen (etwa 100 γ pro g und darüber) ergreifen die Tiere den Faden überhaupt nicht mehr und gleichen Schlafenden. Solche Tiere können leicht in Seitenlage gebracht werden, aus der man sie nur durch starke Reize aufwecken kann. Es gelingt jedoch manchmal, bevor dieses Stadium erreicht ist, bei solchen Mäusen ein Symptom nachzuweisen, das wir bei reiner Schlafmittelwirkung nie beobachtet haben. Bringt man nämlich solche Tiere auf ein rauhes Tuch, so kann man sie bei vorsichtigem Vorgehen in eine groteske, sitzende Lage bringen, wobei man die Krallen der Vorderpfoten zwischen den gespreizten Hinterbeinen in das Tuch einhakt. Auch in Rückenlage kann man sie fixieren, wenn man alle 4 Extremitäten in das Tuch einhängt. Solche Stellungen werden oft lange beibehalten, was mit der durch Bc. bewirkten Störung des Lagesinnes und der Tiefen-

sensibilität[20] zusammenhängt. Dosen von über 3 mg Bc. pro Tier rufen bei Mäusen tödliche Krämpfe hervor, dagegen scheinen kleinere Mengen von Bc. überhaupt nicht auf das Rückenmark zu wirken. Je zwei Mäuse, die 2 mg Bc. und dazu 0,1 bzw. 0,05 mg Strychn. nitr. erhalten hatten, starben zur selben Zeit wie normale Tiere an den Krämpfen.

Zur Kombination des Bulbocapnins mit Schlafmitteln wurde zunächst Paraldehyd in 3%iger wässeriger Lösung verwendet, als ein Mittel mit vorwiegender Wirkung auf die Großhirnrinde. In Übereinstimmung mit Steinmetzer[30] fanden wir als minimale schlafmachende Dosis 0,8 mg Paraldehyd pro g Tier: Von 18 Kontrolltieren, die 0,6 mg Paraldehyd pro g erhalten hatten, schliefen nur 2. Von 12 Kontrolltieren, die 0,7 mg Paraldehyd pro g erhalten hatten, nur eins in Seitenlage. Die Dosis von 0,7 mg pro g beruhigte alle Versuchstiere, unterhalb dieser Dosis, auch bei Gaben von nur 0,4 mg pro g trat ausgesprochene Unruhe und Übererregbarkeit ein. Die Tiere liefen lebhaft umher, doch waren die Symptome einer zentralen Erregung beträchtlich geringer, als bei den später zu besprechenden Barbitursäurederivaten.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ließ sich durch Kombination unterschwelliger Mengen von Paraldehyd mit Bulbocapnin bis zu einer Dosierung

Tabelle 1.

Zahl der Versuchstiere	Datum	Dosis Paraldehyd pro g Maus in mg	Dosis Bulbocapnin pro Tier in mg	Schlafdauer in Minuten
2	9. I. 35	0,7	0,25	0, 0
2	9. I. 35	0,7	0,5	55, 65
2	9. I. 35	0,7	0,75	64, 63
7	12. u. 19. XII. 34 u. 9. I. 35	0,7	1,0	94, 34, 0, 58, 73, 68, 89
8	18., 19. u. 20. XII. 34	0,7	1,5	90, 104, 106, 119, 67, 83, 59, 60
2	10. I. 35	0,6	0,5	45, 45
2	10. I. 35	0,6	0,75	68, 68
4	19. XII. 34 u. 10. I. 35	0,6	1,0	29, 53, 43, 42
2	10. I. 35	0,6	1,25	65, 72
4	19. u. 20. XII 34	0,6	1,5	63, 62, 43, 105
2	10. I. 35	0,5	0,5	56, 66
2	10. I. 35	0,5	0,75	78, 79
2	10. I. 35	0,5	1,0	74, 76
2	10. I. 35	0,5	1,25	75, 92
2	11. I. 35	0,4	0,5	0, 0
2	11. I. 35	0,4	1,0	31, 32
2	11. I. 35	0,4	1,5	59, 65
8	14. u. 15. I. 35	0,6	10	0, 20, 36, 20, 50, 5, 90, 31
11	14., 15. u. 17. I. 35	0,6	20	0, 28, 24, 24, 39, 33, 23, 75, 63, 59, 76
4	15. I. 35	0,6	30	23, 21, 45, 58
4	17. I. 35	0,6	50	71, 96, 143, 146

von 0,5 mg Paraldehyd pro g Tier (nur 63% der minimalen schlafmachenden Dosis) und 0,5 mg Bc. pro Tier, regelmäßig Schlaf hervorrufen, dessen Dauer in den meisten Versuchen im wesentlichen von der Menge Bc. beeinflußt wurde, die zugeführt worden war. Als Schlafdauer wurde ebenso wie in den Steinmetzerschen[38] Versuchen die Zeit zwischen dem ersten Beibehalten der künstlich herbeigeführten Seitenlage und dem spontanen Aufrichten daraus gerechnet. Für den Eintritt der Schlafwirkung war es gleichgültig, ob das Bulbocapnin 15 Minuten früher oder gleichzeitig mit dem Schlafmittel gegeben wurde. Die Zeit, die zwischen der Injektion und der Möglichkeit, die Tiere in Seitenlage zu bringen, verstrich, betrug zwischen 10 und 20 Minuten, sie wurde aber nicht in die Tabelle aufgenommen, da sie nicht scharf zu bestimmen ist, sondern von der Häufigkeit der Versuche, Seitenlage herbeizuführen (die ja selbst als Weckreize wirken) usw. abhängt.

Ähnliche Versuche wurden mit 3 Substanzen aus der Barbitursäuregruppe gemacht, um die Eignung des Bulbocapnins zur Kombination mit Schlafmitteln auch auf solche Mittel auszuprobieren, die ihren Angriffspunkt am Hirnstamm haben. Wir wählten hierzu nicht die sonst häufig verwendeten Schlafmittel Luminal-Na und Chloreton, weil bei der Maus nach Steinmetzer[38] der Eintritt des Schlafes nach diesen Mitteln nur unscharf bestimmt werden kann und weil sie in den kleinsten schlafmachenden Dosen bereits ausgesprochen toxisch wirken Für unsere Zwecke erwiesen sich die 3 auch zur intravenösen Kurznarkose verwendeten Barbitursäurederivate Pernocton (Na-Salz der Butyl-β-Bromallylbarbitursäure), Evipannatrium (Natriumsalz der n-Methyl-cyclohexenylmethyl-barbitursäure) und Eunarcon (Isopropyl-β-Bromallyl-n-barbitursaures Na) als sehr geeignet Alle drei Schlafmittel hatten, wie Tabelle 2 zeigt, einen scharf ausgeprägten Schwellenwert für den Eintritt des Schlafes. An Lösungen wurden verwendet: Für Pernocton eine 0,2%ige stets frisch zubereitete Lösung, für Evipan und Eunarcon eine 0,5%ige. Bei Kombinationsversuchen wurde durch Ergänzung mit Lösungsmittel darauf geachtet, daß allen Tieren gleiche Flüssigkeitsmengen injiziert wurden. Die Wahl der genannten Barbitursäureabkömmlinge erwies sich auch deshalb als günstig, weil sie sich in ihrer Wirkung deutlich voneinander unterscheiden. Alle drei bewirken nämlich vor der eigentlichen Schlafwirkung ein Stadium von Übererregbarkeit mit Ataxie, welche jedoch beim Eunarcon weitaus am stärksten ausgeprägt ist, beim Pernocton etwas schwächer und am schwächsten bei Evipan. Dieses letzte steht diesbezüglich etwa auf gleicher Stufe mit Paraldehyd, dagegen ist das Bild, welches Mäuse darbieten, die unterschwellige Dosen von Eunarcon erhalten haben, höchst eindrucksvoll: Die Tiere sind in dauernder zitternder Bewegung, auf den leisesten Reiz hin springen sie federnd auf allen 4 Extremitäten hoch, wobei das Auffallen auf die Unterlage einen erneuten Reiz zum Aufspringen bildet. Mit dem Fortschreiten der Wirkung kommt es zu immer

Tabelle 2.

Anzahl der Versuchstiere	Datum	Dosierung in γ pro g Tier	Schlafdauer in Min.
		a) Pernocton	
12	18. I. 35	40	94, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0
17	18., 23. u. 24. I. 35	50	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 37, 0, 25, 25, 0, 0, 0, 0, 0, 5
5	23. I. 35	55	19, 27, 39, 43, 0
7	18. u. 24. I. 35	60	0, 30, 20, 37, 17, 51, 45
4	18. I. 35	70	94, 80, 120, mehrere Stunden
		b) Evipannatrium	
4	30. I. 35	30	0, 0, 0, 0
4	30. I. 35	40	0, 0, 0, 5
4	30. I. 35	50	0, 0, 7, 0
4	29. I. 35	60	14, 19, 23, 9
4	29. I. 35	70	22, 22, 0, 11
4	29. I. 35	80	24, 29, 25, 35
		c) Eunarcon	
4	25. I. 35	50	0, 0, 0, 0
8	25. I. 35	60	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0
4	27. I. 35	70	0, 0, 26, 0
4	27. u. 28. I. 35	80	0, 12, 27, 0, 0, 16, 0, 32
4	28. I. 35	90	18, 69, 75, 55

Die minimale schlafmachende Dosis beträgt für:

Pernocton . . . . . 55 γ/g
Evipannatrium . . . . . 60 γ/g
Eunarcon . . . . . 80—90 γ/g

stärkerer Ataxie, so daß die Tiere schließlich in rollende Bewegung geraten. In diesem Stadium löst die leiseste Berührung Schreie aus (Enthemmung subkortikaler Pseudoaffektzentren). Selbst dann, wenn schon Ruhe in Seitenlage eingetreten ist, springen die Tiere auf Beklopfen der Unterlage hoch auf. Mit diesem starken Exzitationsstadium dürfte es auch zusammenhängen, daß die minimale schlafmachende Dosis für Eunarcon beträchtlich höher liegt, wie für Evipan oder für Pernocton. Umgekehrt ist die Schlafdauer, wie aus der Tabelle entnommen werden kann, bei Evipan am kürzesten, wo sie auch bei Dosen von 80 γ pro g kaum $^1/_2$ Stunde beträgt, während alle Pernoctontiere bei einer Dosierung von 70 γ pro g weit über 1 Stunde schlafen.

Kombiniert man nun jedes der 3 Schlafmittel mit Bulbocapnin, so ergibt sich in jedem Falle eine deutliche Wirkungssteigerung, wie aus der Tabelle 3 hervorgeht. Es genügte beim Evipan die kleine Bulbocapninmenge von 30 γ pro g (etwa 0,5 mg pro Tier), um eine Schlafmitteldosis von nur 67% der minimalen Schlaferzeugenden zur vollen Wirkung zu ergänzen. Beim Pernocton werden ebenso wie beim Eunarkon 70% der minimalen Schlafmitteldose ergänzt. Die Verbindung von Barbitursäurederivaten mit Bulbocapnin eignet sich also bei der weißen Maus sehr gut dazu, um Schlaf mit kleinen Schlafmitteldosen herbeizuführen. Am auf-

Tabelle 3. Kombination von Barbitursäurederivaten mit Bulbocapnin.

Zahl der Versuchstiere	Datum	Dosis des Schlafmittels in γ pro g Tier	Dosis Bulbocapnin in γ pro g Tier	Schlafdauer in Min.
		a) Pernocton		
5	21. I. 35	40	30	36, 25, 13, 25, 20
4	20. I. 35	50	30	52, 91, 72, 70
5	22. I. 35	40	50	35, 18, 33, 33, 46
4	24. I. 35	30	50	0, 25, 17, 50
		b) Evipannatrium		
8	30. I. 35	30	30	0, 0, 0, 0, 17, 0, 17, 0
4	29. I. 35	30	50	25, 24, 39, 41
4	30. I. 35	20	50	34, 40, 19, 67
4	31. I. 35	40	30	25, 19, 8, 14
		c) Eunarcon		
4	25. I. 35	50	30	0, 0, 0, 0
8	25. u. 28. I. 35	60	30	180, 48, 55, 0, 63, 88, 52, 21
4	27. I. 35	60	50	44, 30, 52, 45

fälligsten äußert sich jedoch die Bulbocapninwirkung darin, daß selbst sehr kleine Mengen dieses Mittels, die nicht einmal in Kombination mit unterschwelligen Schlafmitteldosen Schlaf machen und niemals toxische Nebenwirkungen aufweisen, das Exzitationsstadium der Narkose deutlich beeinflussen. Die Injektion von 1 mg Bc. genügt stets, um z. B. die Eunarconerregung zu dämpfen: Die Tiere sitzen dann völlig ruhig und zucken auch bei Berührung nicht. Die eben geschilderte Eigenschaft des Bc. läßt daran denken, es in der Chirurgie anstatt Morphin zur Einleitung der Narkose zu verwenden, besonders, da bereits im Tierexperiment gezeigt wurde, daß es ätherspärend wirkt.

Daß ähnliche Kombinationswirkungen zwischen Barbitursäurederivaten und Bc. auch bei höheren Tieren bestehen, wurde an 2 Katzen (Gewicht 2100 und 2150 g) in wiederholten Versuchen nachgewiesen. Nachdem zweimal in Abständen von einigen Tagen festgestellt worden war, daß subcutane Injektion von 0,03 g Luminal-Na pro kg zwar starke, mehrere Stunden anhaltende Ataxie hervorrief, aber niemals Schlaf, wurde diese Dosis des Schlafmittels mit einer Injektion von 10 mg Bc. pro Tier kombiniert. $1^1/_2$ Stunden danach legte sich das eine Tier im Käfig spontan in Seitenlage, das andere konnte künstlich in diese Lage gebracht werden. Die Dauer des Schlafes war in beiden Fällen schwer zu beurteilen, weil die Tiere bei Annäherung an den Käfig leicht erwachten und die Augen öffneten, ohne ihre Körperstellung zu verändern, doch wurde in beiden Fällen die Seitenlage etwa 3 Stunden lang beibehalten.

Die Frage, ob es sich bei der geschilderten Wirkungssteigerung von Schlafmitteln durch Bc. um eine Potenzierung oder bloß um additive Summierung beider Wirkungen handelt, läßt sich schwer beantworten. Für die erste Auffassung würde es sprechen, daß Bulbocapnin jedenfalls nicht als eigentliches Schlafmittel angesprochen werden kann (wie bereits

E. Pick[35] bemerkte), da es allein gegeben bei der Maus zwar einen Zustand herbeiführt, in dem Seitenlage vertragen wird, der sich aber doch vom Schlaf unterscheidet. Der Hauptunterschied besteht darin, daß die Bc.-vergifteten Tiere auch zu einer Zeit, in der sie schon Seitenlage vertragen, auf leichte Reize hin noch Fluchtversuche machen, wobei die Bewegungen rasch und nicht ataktisch sind, während Tiere, die durch Schlafmittel betäubt wurden, sich aus der Seitenlage entweder überhaupt nicht aufrichten oder, wenn der Weckreiz sehr stark ist, nur ganz unkoordinierte Bewegungen ausführen.

Auch die Kombination von Bulbocapnin mit Scopolamin rief bei Mäusen keinen Schlaf hervor. Auf Injektion von 1—2 mg Scopolamin. hydrobromic. wurden die Tiere vielmehr deutlich erregt und diese Erregung konnte durch Bc. etwas gedämpft werden. Die Wirkung des Bulbocapnins in den verschiedenen Kombinationen dürfte vor allem darin bestehen, daß es einerseits die vom Großhirn ausgehenden motorischen Impulse dämpft, andererseits die sensiblen, der Lageempfindungen dienenden Apparate zentral beeinflußt und so günstige Bedingungen für die Schlafmittelwirkung schafft.

II. Beeinflussung der Körpertemperatur durch Bulbocapnin.

Eine weitere, bisher wenig beachtete Wirkung des Bc. ist seine Fähigkeit, die Körpertemperatur herabzusetzen. Bisher wurde Temperatursenkung nur von O. Sager[20] bei Katzen beschrieben. In unseren Versuchen benutzten wir zum Studium dieser Frage Kaninchen, die relativ sehr hohe Dosen des Alkaloids vertragen, ohne Zeichen von Katalepsie oder auch nur von Bewegungsarmut zu zeigen und bei denen daher eine direkte Wirkung auf das Wärmezentrum nicht durch äußere Abkühlung vorgetäuscht werden kann. Es wurde außerdem die Temperatur der Tiere durch Injektion von β-Tetrahydronaphthylamin künstlich erhöht, um aus der Kombination der beiden Mittel sichere Schlüsse ziehen zu können.

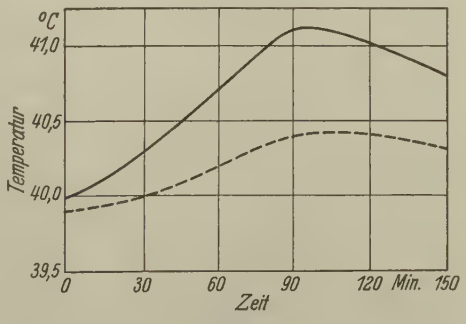


Abb. 1.

Aus der Tabelle 4 geht zunächst hervor, daß schon am normalen Kaninchen Bulbocapnin gelegentlich kräftige Temperatursenkung hervorrufen kann, wobei Untertemperaturen bis zu 37,1 auftreten. Die Intensität der Wirkung wechselt allerdings gelegentlich bei ein und demselben Tier an verschiedenen Tagen. Deutlich, wenn auch nicht stark ausgeprägt, ist die antagonistische Wirkung auch gegen das β-Tetrahydronaphthylamin (β-Tetra), die in Abb. 1 anschaulich wiedergegeben

[35] Pick, E. P.: Dtsch. Z. f. Nervenheilkde. **106**, I—VI (1928).

Tabelle 4. Die Beeinflussung der Körpertemperatur durch Bulbocapnin.

Versuchs-Nr.	Nr. des Tieres	Datum 1935	Gewicht	Dosis β-Tetrahydronaphtylamin pro kg	Dosis Bulbocapnin in g pro Tier	Temperatur: Minuten nach der Injektion vor	30	60	90	120	150	180	Bemerkungen
1	1	14. I.	2200	0,02	—	40,1	40,1	40,4	40,7	41,0	40,7	40,2	
2	1	16. I.	2200	0,02	0,1	39,7	40,1	40,8	40,9	41,2	41,1	40,7	
3	1	24. I.	2100	0,02	0,15	39,6	40,7	41,3	41,4	41,3	40,9		
4	1	20. I.	2100	0,02	—	39,7	40,2	40,5	40,5	40,2	40,0		
5	1	22. I.	2050	0,03	—	39,7	40,1	40,6	40,8	41,0	40,8		
6	2	14. I.	2100	0,02	—	39,9	40,2	40,9	41,0	41,1	40,9	40,8	
7	2	16. I.	2100	0,02	0,1	40,0	39,8	40,1	40,1	40,2	40,1	40,0	
8	2	20. I.	2000	0,02	—	39,4	39,6	40,2	40,3	39,8	39,6		
9	2	22. I.	2000	0,03	—	39,3	39,8	40,8	41,1	41,2	40,9		
10	2	24. I.	2000	0,03	0,15	39,2	39,7	40,3	40,3	40,1	40,0		
11	3	14. I.	2320	0,02	—	39,8	40,5	40,5	40,9	40,8	40,4	40,1	
12	3	16. I.	2320	0,02	0,2	39,8	40,0	39,5	39,4	39,4	39,0	39,4	
13	3	28. I.	2350	—	0,15	39,3	39,2	38,4	38,0	38,3	38,8		
14	3	8. II.	2450	0,02	—	39,5	40,0	40,4	40,2	40,0			
15	4	14. I.	2050	0,02	—	39,6	40,0	40,7	40,9	40,6	40,3	40,2	
16	4	16. I.	2050	0,02	0,2	39,6	40,0	40,6	†				Krämpfe
17	5	16. I.	2330	0,02	—	40,3	40,8	41,3	41,5	41,5	41,0	40,9	
18	5	17. I.	2330	0,02	0,15	39,9	40,2	40,3	40,4	40,4	40,5		
19	5	20. I.	2250	0,02	—	39,7	40,2	40,5	40,5	40,2	40,0		
20	5	22. I.	2250	0,03	—	39,9	40,2	40,6	40,6	40,6	40,6		
21	5	24. I.	2250	0,03	0,15	39,9	40,1	39,7	39,6	39,8	39,9		
22	5	28. I.	2250	—	0,15	40,0	40,0	40,0	39,9	40,0	39,9		
23	5	8. II.	2300	—	0,15	40,0	39,1	38,6	38,8	39,2	39,6		
24	6	16 I	2100	0,02	—	38,8	40,2	40,6	41,5	41,0	40,9		
25	6	17. I.	2050	0,02	0,1	39,5	40,1	40,6	40,8	40,7	40,7		
26	6	20. I.	2050	0,02	—	39,3	39,7	39,9	39,7	39,7	39,6		
27	6	22. I.	2050	0,03	—	39,5	40,3	40,5	40,9	41,1	40,7		
28	6	24. I.	2050	0,03	0,15	39,4	39,7	40,1	40,0	39,9	39,6		
29	6	28. I.	2050	0,025	—	39,5	40,2	41,3	41,6	41,2	40,7		+ 10 mg Scopolamin
30	6	8. II.	2100	—	0,15	39,2	38,2	37,1	37,9	38,7	39,6		
31	7	16. I.	1650	0,02	—	40,4	40,6	41,2	41,1	41,0	41,3	41,1	
32	7	17. I.	1650	0,02	0,1	40,0	40,4	40,7	40,9	40,8	40,4		
33	7	8. II.	1850	—	0,1	39,7	39,6	39,1	39,1	39,3			
34	8	16. I.	2440	0,02	—	40,4	40,6	41,2	41,1	41,0	41,3	41,1	
35	8	17. I.	2440	0,02	0,1	39,8	40,2	40,5	40,6	40,8			
36	8	28. I.	2450	0,025	—	40,3	40,8	41,5	42,5	43,1	†		+ 20 mg Scopolamin: Krämpfe

ist. In diese Abbildung wurden nur Versuche aufgenommen, bei denen die Kaninchen wenige Tage vorher auf ihre Ansprechbarkeit für β-Tetra geprüft wurden (obere Kurve) und denen dann dieselbe Menge dieses Giftes zugleich mit 0,1—0,15 g Bulbocapnin. phosph. subcutan injiziert wurde. Man sieht (vgl. Tabelle 4), daß die temperatursteigernde Wirkung des β-Tetra in dieser Durchschnittsdarstellung nur mäßig beeinflußt wird, obwohl in Einzelversuchen (z. B. Versuch Nr. 12) auch eine totale Unterdrückung des Fiebers vorkam. Gelegentlich wurde beobachtet,

daß die Dosis von 0,1 g Bulbocapnin noch nicht genügte und deutlich schwächer wirkte als 0,15 g. Nach beiden Dosen war das Versuchstier äußerlich von einem Normalen nicht zu unterscheiden, da das Bulbocapnin die für β-Tetrahydrowirkung charakteristische Aufregung, bei der die Tiere mit den Hinterläufen aufspringen und auf die Unterlage stampfen oder Laute von sich geben, völlig behebt. Dagegen wird die unter β-Tetra durch zentrale Sympathicuserregung bewirkte Vasokonstriktion an den Ohren der Kaninchen nicht durch Bc. behoben, diese bleiben vielmehr während des ganzen Versuchs kalt. In einem Versuch (Nr. 16) vertrug das Tier die Kombination von 0,02 g β-Tetra/kg und 0,2 g Bc. nicht, sondern ging unter Krämpfen zugrunde, worauf auch die terminale Temperatursteigerung zurückzuführen sein dürfte. Diese Kombinationswirkung ist verständlich, da ja Bulbocapnin ebenso wie β-Tetra, in sehr hohen Dosen beim Kaninchen als Krampfgift wirkt. Es sei erwähnt, daß nur ein Tier (Nr. 1) auch bei wiederholter Prüfung sich gegen die temperatursenkende Wirkung des Bc. aus uns unbekannter Ursache in den angegebenen Dosen völlig refraktär verhielt. Es ist möglich, daß in diesem Falle eine Wirkung bei weiterer Erhöhung der Bc.-Wirkung noch eingetreten wäre; immerhin müssen Gaben von 0,075 g/kg schon als hoch angesehen werden, da, wie S. Berggren[37] gezeigt hat, schon die Hälfte dieser Dosis und weniger an anderen Teilen des Kaninchengehirns (Korngebiet des N. vestibularis) deutlich wirkt. Es ist dies wieder ein Beispiel der in der Einleitung besprochenen Eigentümlichkeit des Bc., bei Änderung der Dosis stets neue Wirkungen zu zeigen.

Scopolamin, gegen welches Kaninchen bekanntlich äußerst unempfindlich sind, hatte auch in den angegebenen hohen Dosen eher einen fördernden, als einen dämpfenden Einfluß auf das β-Tetrahydro-Fieber.

In weiteren Versuchen prüften wir, ob auch solche Fiebergifte, deren Angriffspunkt nicht im Zentralnervensystem liegt, in ihrer Wirksamkeit durch Bulbocapnin beeinflußt werden können. Als eine solche Substanz wurde das α-Dinitrophenol gewählt, dessen fiebersteigernde Wirkung nach den Untersuchungen von C. Heymmans und Mitarbeitern und neuerdings von Tainter und Cutting[36] auch nach völliger Zerstörung des Zentralnervensystems erhalten bleibt. 4 Kaninchen wurde am 27. II. 35 je 20 mg α-Dinitrophenol pro kg in 2%iger wässeriger Lösung subcutan verabreicht und die Rektaltemperatur durch 2 Stunden in $^1/_2$-stündigen Ab-

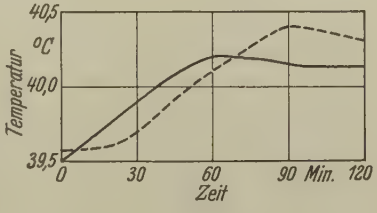


Abb. 2.

[36] Tainter, M. L. u. W. C. Cutting: J. of Pharm. **48**, 537 (1933). — [37] Berggren, St.: Acta oto-laryng. (Stockholm) **13**, 233–240 (1929); siehe auch ebenda **11**, 200–215 (1927).

ständen verfolgt. Am 2. III. 35 wurde der Versuch wiederholt, aber gleichzeitig 0,1 g Bulbocapnin subcutan gespritzt. Wie aus den Durchschnittskurven aus diesen Versuchen in Abb. 2 hervorgeht, konnte selbst die geringe, durch die angegebene Dosierung des Dinitrophenols bewirkte Fiebersteigerung in keiner Weise durch Bc. beeinflußt werden. Dieser Versuch bekräftigt die Auffsasung, daß die geringe fiebersenkende Wirkung des Bulbocapnins durch direkte Einwirkung auf das übererregte Wärmzentrum zustande kommt. Im folgenden untersuchten wir nun, ob auch andere, durch lokale Erregung einzelner Hirnteile bedingte Erscheinungen durch Bc. beeinflußt werden.

III. Beeinflussung zentraler Erregungserscheinungen durch Bulbocapnin.

Eine beruhigende Wirkung des Bulbocapnins auf solche, durch lokale Störungen hervorgerufenen Erregungszustände ist mehrfach auch therapeutisch verwendet worden. Schon Peters[2] hatte auf die Möglichkeit der Verwendung des Alkaloids beim Zittern hingewiesen. Ein weiteres Beispiel ist die Anwendung beim Menièreschen Schwindelanfall[37], der ja durch Erregung im Vestibularisgebiet hervorgerufen wird. Hierzu kommt noch die oben beschriebene beruhigende Wirkung im Exzitationsstadium der Schlafmittelwirkung, die ebenfalls praktische Bedeutung haben könnte.

In der vorliegenden Versuchsreihe versuchten wir zunächst, ob etwa ein Antagonismus zwischen Bulbocapnin und Krampfgiften besteht. Solche Versuche fielen jedoch negativ aus: Ebensowenig wie bei Mäusen die Strychninwirkung irgendwie beeinflußt wurde, ließen sich bei Meerschweinchen die Krämpfe beheben, oder auch nur abschwächen, die durch Injektion von Coramin hervorgerufen wurden. Höchst auffällig und geradezu spezifisch war dagegen die Wirkung des Bc. auf die eigenartigen Zwangshandlungen, die nach Apomorphininjektion bei Kaninchen als Nagetrieb, bei Tauben als Picktrieb auftreten. Um diese bekannten, von Harnack[38] zuerst beschriebenen Wirkungen beim Kaninchen hervorzurufen, spritzten wir eine stets frisch zubereitete Lösung von Apomorphin. hydrochl. (der Firma Sharp a. Dohme, Baltimore), subcutan. Aus dem folgenden Versuchsprotokoll, dem der Kontrollversuch angeschlossen ist, geht die Wirkung des Bulbocapnins sehr deutlich hervor.

15. I. 1935. Kaninchen Nr. 1, Gew. 2200 g, erhält um 4.40 Uhr je 9 mg Apomorph. und je 0,15 g Bulbocapnin.
Kaninchen Nr. 2, Gew. 2300 g, erhält um 4.42 Uhr je 9 mg Apomorph. und je 0,15 g Bulbocapnin.
Kaninchen Nr. 3, Gew. 2000 g, erhält um 4.44 Uhr je 9 mg Apomorph. und je 0,05 g Bulbocapnin.
Kaninchen Nr. 4, Gew. 2020 g, erhält um 4.45 Uhr je 9 mg Apomorph. und je 0,05 g Bulbocapnin.

[38] Harnack, E.: Arch. f. exper. Path. **2**, 254 (1874).

Nr. 1. 4.49 Uhr. Das Tier ist erregt, läuft auf leichte akustische Reize im Käfig umher. 5.02 Uhr. Die Erregung hat deutlich abgenommen! 5.05 Uhr. Das Tier ist fast ruhig, wendet nur den Kopf hin und her. Von 5.15 Uhr an vollkommene Ruhe. Normales Verhalten; die Rektaltemperatur beträgt 37,8. Ergebnis: Starke Abschwächung der Apomorphinwirkung!

Nr. 2. 4.49 Uhr. Das Tier stampft aufgeregt auf den Boden des Käfigs und nagt am Gitter. 4.53 Uhr. Die Unruhe hat abgenommen, kein Nagen mehr. Von 5.00 Uhr an vollkommene Ruhe, um 5.15 Uhr kann man die Hinterläufe des Tieres kurz in Seitenlage bringen. 5.20 Uhr. Das Tier ist von einem Normalen nicht zu unterscheiden. Ergebnis: Nur sehr geringe Apomorphinwirkung.

Nr. 3. 4.46 Uhr. Erregt und schreckhaft. Von 4.52 Uhr an nagt das Tier am Boden des Käfigs, das Nagen nimmt bis 5.07 Uhr an Intensität zu, dabei wird das Tier immer aufgeregter. 5.15 Uhr. Das Nagen dauert an, aber das Tier beruhigt sich immer mehr. Um 5.35 Uhr noch immer etwas Nagen, das allmählich aufhört. 5.47 Uhr völlig normal. Ergebnis: Deutliche, aber abgeschwächte Wirkung des Apomorphins.

Nr. 4. 4.46 Uhr. Erregt. 4.50 Uhr. Das Nagen beginnt bei zunehmender Erregung. Der Nagezwang besteht in wechselnder Intensität bis 5.20 Uhr. 5.25 Uhr schon völlige Ruhe, die auch weiter bis 5.47 Uhr (Schluß des Versuchs) anhält. Ergebnis: Ebenfalls abgeschwächte Apomorphinwirkung.

Kontrolle:

16. I. 1935. Dieselben Tiere erhalten: Nr. 1 um 10.05 Uhr, „ 2 „ 10.06 „, „ 3 „ 10.07 „, „ 4 „ 10.09 „ } je 9 mg Apomorph. Hydrochl. subcutan.

(Da die Erscheinungen bei allen Tieren völlig identisch waren, wird nur das Protokoll von Tier Nr. 1 wiedergegeben.)

10.10 Uhr. Das Tier ist sehr erregt, stampft mit den Hinterläufen, gibt Laute von sich und fährt unruhig im Käfig herum. 10.12 Uhr beginnt es zu nagen. Der Nagetrieb steigert sich bis 10.20 Uhr zu äußerster Heftigkeit. Das Tier verbeißt sich förmlich ins Käfiggitter, oder reißt heftig an den Holzfliesen des Bodens. Aus dem Käfig gelassen, springt es fortwährend umher und benagt den Käfig von außen. Um 10.50 Uhr hält Nagen und Erregung unverändert an. Die Ohren sind warm, die Rektaltemperatur beträgt 40,5. Erst nach 11 Uhr nimmt das Zwangsnagen etwas ab, ist aber um 11.15 Uhr noch deutlich und erst gegen 11.30 Uhr verliert es sich ganz allmählich.

Wie aus dem Protokoll, welches die stets eintretende Wirkung wiedergibt, hervorgeht, gelang es also, durch eine subcutane Injektion von 0,1—0,15 g Bc. die Wirkung einer relativ hohen Apomorphindosis nahezu völlig zu beheben. Nur zu Beginn des Versuches läßt sich erkennen, daß diese dämpfende Wirkung erst etwas später einsetzt als die erregende. Die kleinere Dosis von 0,05 g erwies sich hingegen als zu gering, zeigte jedoch ebenfalls deutlich eine beruhigende Wirkung. Für eine genauere Analyse der quantitativen Verhältnisse schienen uns Kaninchen wegen ihrer relativen Unempfindlichkeit gegen Bc. jedoch ungeeignet. Wir untersuchten daher die Apomorphinwirkung an Tauben und fanden, daß diese in völlig analoger Weise durch Bc. behoben werden kann. Die Alkaloide wurden hier intramuskulär am Oberschenkel injiziert. Bei den etwa 300 g schweren Vögeln rief schon 0,25 mg Apomorphin mit Sicherheit Picken

hervor, während 0,1 mg in 3 von 4 Versuchen völlig wirkungslos war, in einem Falle dagegen angedeutet wirkte. Höhere Dosen wirkten entsprechend stärker und der Zwangscharakter des Picktriebes kam dadurch deutlich zum Ausdruck, daß die Vögel, die sonst oft im Käfig aufeinander loshacken, unter der Giftwirkung die Anwesenheit anderer Tauben nicht mehr beachten und nur gegen die Wände und gegen den Boden heftig picken. Die Wirkung einer Injektion von 0,5 mg Apomorphin konnte durch 5 mg Bc. völlig aufgehoben werden. 10 mg Bc. genügten bereits, um 4 mg Apomorphin wirkungslos zu machen. Doch sah man bei dieser Dosis von Bc. gelegentlich bereits die von anderen Autoren beschriebenen Symptome (geduckte Haltung, Bewegungsarmut und manchmal auch Brechbewegungen). Ebenso wie bei den Kaninchenversuchen hinkt bei Tauben die Bc.-Beruhigung der Apomorphinwirkung manchmal um einige Minuten nach, und dabei war es gleichgültig, ob Bc. zu Anfang des Versuches zugleich mit Apomorphin gegeben wurde oder erst auf der Höhe des Picktriebes. In diesem Falle trat nach etwa 5 Minuten völlige Ruhe ein.

Nachdem also ein so ausgesprochener Antagonismus zwischen Apomorphin und dem chemisch so nahe verwandten Bulbocapnin besteht, untersuchten wir beim Hund, ob auch die Brechwirkung des Apomorphins irgendwie durch diesen Stoff beeinflußt werden kann: Es stellte sich unerwarteterweise heraus, daß dies durchaus nicht gelingt. In wiederholten Versuchen erbrach ein 7200 g schwerer Hund ganz regelmäßig auf 1 mg Apomorphin subcutan, während 0,5 mg ohne Effekt blieben. Die Brechwirkung trat bei diesem Tier ebenso regelmäßig auf, wenn zugleich oder auch um die Bulbocapninwirkung voll ausgeprägt zu erhalten, 30 Minuten vorher 0,2 g Bc. injiziert wurden. Dabei waren die bekannten Wirkungen des Bc. sehr deutlich ausgeprägt: Es trat Muskelsteifigkeit, erhöhter Beugetonus und Tremor auf.

Diese ungleiche Beeinflussung der Apomorphinwirkung auf Vögel und Kaninchen einerseits, auf Hunde andererseits, liefert nach unserer Meinung neuerlich einen Beweis für die schon von Amsler[39] geäußerte Auffassung, das es sich um zwei Einwirkungen auf ganz verschiedene Teile des Zentralnervensystems handelt, die einander nicht gleichgesetzt werden dürfen. Nach Amslers Versuchen ist das Zwangsnagen des Kaninchens durch Erregungsvorgänge im corpus striatum bedingt, weil es nach dessen Entfernung nicht mehr eintritt, während es nach bloßer Exstirpation der Großhirnrinde noch bestehen bleibt. In diesem Zusammenhang scheint es bemerkenswert, daß auch der postenzephalitische Tremor, der durch Bulbocapnin behoben[16] wird, mit Veränderungen im extrapyramidalen motorischen System (vielleicht ebenfalls im Striatum) verknüpft ist, so daß dieser Teil des Gehirns wohl mit Sicherheit als ein Angriffspunkt des Alkaloids bezeichnet werden kann.

[39] Amsler, C.: Arch. f. exper. Path. **97**, 1 (1923).

Substanzen, welche umgekehrt die Bulbocapninwirkung aufheben bzw. abschwächen, sind in neuester Zeit von Divry und Evrard[40] untersucht worden. Diese Autoren verwendeten Katzen und fanden, daß intravenöse Injektion von 4 mg/kg Apomorphin bei diesen Tieren, welche nach 25 mg/kg Bc. deutliche Katalepsie zeigten, ein Wiederauftauchen der spontanen Beweglichkeit, Erregung und Fluchtversuche zur Folge hatte. Es besteht also auch bei diesen Tieren ein deutlicher Antagonismus, und es dürfte nur von der Dosierung abhängen, welche der beiden Wirkungen überwiegt. Die belgischen Autoren haben auch einen Antagonismus von Morphin und dessen Derivaten (Heroin) gegenüber dem Bc. bei Katzen beobachtet. Maßgebend dafür, ob solche Substanzen die Bc.-Wirkung fördern oder hemmen, dürfte ihre erregende oder lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem verschiedener Tierarten sein. So verwendeten Fröhlich und Zak[41] gelegentlich bei Mäusen zur Ruhigstellung eine Kombination von Morphin und Bc., die in diesem Falle als Synergisten wirkten. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die gleichzeitige Verwendung von Skopolamin und Bc.; diese wirken, wie oben berichtet wurde, bei Mäusen und scheinbar auch bei Katzen eher entgegengesetzt, könnten aber beim Menschen vielleicht Synergisten sein.

Wir untersuchten die kombinierte Wirkung von Bulbocapnin und Morphin beim Hund in der Weise, daß wir wechselnde Mengen von Bulbocapnin (0,2—0,3 g pro Tier) subcutan injizierten und etwa $^1/_2$ Stunde später nach Eintreten der vollen Wirkung Mengen von 0,01—0,02 g Morphin. hydrochl. gaben. Das Verhalten der Tiere war danach in allen Fällen charakteristisch: Die Tiere standen auf der Höhe der Bulbocapninwirkung mit gespreizten Beinen zitternd da und liefen auch auf starke akustische Reize nicht fort. Bei kleineren Tieren steigerte sich das Zittern besonders am Kopf zu ausgesprochenem Wackeltremor. Die Pupillen waren stark erweitert und es tropfte Speichel von der Schnauze. Wurde nun Morphin injiziert, und zwar in Mengen, die sonst als einziges Symptom heftiges Erbrechen hervorriefen, so trat nach etwa 10 Minuten deutliche Schlafneigung hervor. Manche Tiere sanken allmählich aus der stehenden Lage in sich zusammen, wobei es zu unnatürlichen Haltungen mit aufgestütztem Kopf, Umknicken der Endglieder an den vorderen Extremitäten usw. kam. Der Einfluß des Bulbocapnins auf das Morphinerbrechen geht aus Tabelle 5 hervor. Es ist aus dieser Tabelle zu entnehmen, daß die Dosis von 0,01 g Morphin, die beim normalen Hund starkes Erbrechen hervorruft, auf der Höhe der Bulbocapninwirkung nicht mehr emetisch, sondern nur narkotisch wirkte. Dagegen trat die brechenerregende Wirkung wieder ein, wenn die Morphindosis auf 0,02 g gesteigert wurde. Es wurde jedoch in jedem Falle bei der Kombination von Bulbocapnin mit Morphin die schlafmachende Wirkung beider Alkaloide verstärkt.

[40] Divry u. Evrard: J. belge Neur. **34**, 506—523 (1934). — [41] Fröhlich, A. u. E. Zak: Z. f. d. ges. exper. Med. **42**, I—III, 41—79 (1924).

Tabelle 5. Die Wirkung des Bulbocapnins auf das Morphinerbrechen beim Hund.

Nr.	Versuchstiere und Gewicht	Datum	Dosis Morphin in g und Zeit der Injektion	Dosis Bc. in g und Zeit der Injektion	Bemerkungen
1	brauner Dackel, 7,5 kg, ♂	18. III. 35	0,01 um $9^h38'$	—	Nach 8 Min. 3× heftiges Erbrechen
2	kleiner weißer Hund, 10 kg, ♀	2. VI. 35	0,01 um 10 07	—	Nach 3 Min. 2× heftiges Erbrechen
3	schwarzer Spitz, 8.5 kg, ♂	2. VI. 35	0,005 um 10 09	—	Nach 4 Min. Erbrechen
4	stichelhaariger Schnauzer 16.5 kg, ♂	17. VI. 35	0,01 um 11 52	—	Nach 3 Min. 3× starkes Erbrechen
5	großer schwarzer Hund, 15,5 kg, ♂	17. VI. 35	0,01 um 11 54	—	Nach 5 Min. 3× heftiges Erbrechen
6	Hund Nr. 1	19. III. 35	0,01 um 10 15	0,2 um $9^h45'$	Nach 5 Min. leichte Nausea, kein Erbrechen, Schlaf
7	Hund Nr. 3	19. VI. 35	0,01 um 12 12	0,25 um 11 43	Kein Erbrechen, Schlaf
8	Hund Nr. 5	19. VI. 35	0,01 um 12 13	0,25 um 11 45	Kein Erbrechen, leichte Nausea
9	Hund Nr. 2	5. VI. 35	0,01 um 5 45	0,25 um 5 17	Kein Erbrechen, allmähliches Einschlafen
10	Hund Nr. 2	15. VI. 35	0,02 um 10 57	0,25 um 10 12	Kein Erbrechen, Schlaf
11	Hund Nr. 5	5. VI. 35	0,02 um 4 50	0,25 um 4 15	Erbrechen nach mehreren Stunden
12	Hund Nr. 3	15. VI. 35	0,02 um 10 58	0,25 um 10 11	Nach 5 Min. schwaches einmaliges Erbrechen
13	Hund Nr. 4	15. VI. 35	0,02 um 10 55	0,3 um 10 10	Nach 8 Min. einmaliges Erbrechen
14	Hund Nr. 5	15. VI. 35	0,02 um 10 56	0,25 um 10 14	Nach 7 Min. Erbrechen

Zusammenfassung.

1. Bulbocapnin, das Hauptalkaloid des Lerchenspornes (Corydalis cava) hat neben der bekannten, Katalepsie erzeugenden Wirkung hypnotische Eigenschaften, welche es zur Kombination mit Schlafmitteln geeignet erscheinen lassen. Tatsächlich kann bei weißen Mäusen Bulbocapnin in der Kombination mit Paraldehyd, Evipan, Pernocton und Eunarcon 30—40% der minimalen schlafmachenden Dosis dieser Schlafmittel ersetzen, selbst dann, wenn es in Dosen gegeben wird, die keine Katalepsie hervorrufen. Die spezifische Übererregbarkeit, die bei den Tieren nach unterschwelligen Gaben von Barbitursäurederivaten (besonders des Eunarcons) auftritt, wird durch kleine Dosen von Bulbocapnin behoben. Ähnliches wurde auch an Katzen bei Kombination mit Luminalnatrium gesehen.

2. Die Körpertemperatur von Kaninchen wird durch Gaben von Bulbocapnin, die bei diesen gegen das Alkaloid sehr unempfindlichen Tieren keine anderen Symptome hervorrufen, gesenkt. In geringem Grade beeinflußt das Alkaloid auch das Fieber, welches durch β-Tetrahydronaphthylamin künstlich erzeugt wird, wobei das Bulbocapnin am Wärmeregulierungszentrum anzugreifen scheint; denn Fieber, welches als Folge

der erhöhten Verbrennung in den Geweben nach Injektion von α-Dinitrophenol auftritt, wird durch Bulbocapnin nicht beeinflußt.

3. Einen deutlich beruhigenden Einfluß hat Bulbocapnin auf die Zwangshandlungen, die bei Kaninchen und Tauben nach Injektion von Apomorphin eintreten. Sowohl das Zwangsnagen, als auch der Picktrieb können durch das Alkaloid am Auftreten verhindert oder, wenn sie bereits entwickelt sind, abgebrochen werden. Dagegen hat das Bulbocapnin keinerlei Wirkung auf das Erbrechen, welches beim Hund nach Apomorphingaben auftritt. Diese Tatsachen bestätigen die Ansicht, daß die verschiedenen Wirkungen des Apomorphins auf verschiedene Tierarten einander nicht gleichzusetzen sind. Sie geben ferner einen Hinweis auf den Angriffspunkt der Bulbocapninwirkung insofern, als das Zwangsnagen beim Kaninchen durch Vorgänge im corpus striatum dieser Tiere bedingt zu sein scheint und daher vorzüglich dieser Hirnteil durch Bulbocapnin hemmend beeinflußt werden dürfte.

4. Bei Hunden wird die narkotische Wirkung des Morphins durch Kombination mit Bulbocapnin bedeutend verstärkt und die emetische Wirkung kleiner Morphingaben aufgehoben.

Die beschriebenen Beobachtungen legen es nahe, das Bulbocapnin zusammen mit Schlafmitteln oder mit Skopolamin klinisch in solchen Fällen zu versuchen, in denen der Schlaf durch motorische Unruhe bzw. durch Aufregungszustände gestört ist; dabei käme die geringe Toxizität des Bulbocapnins und der Mangel einer Gewöhnungsgefahr unterstützend in Betracht.

Aus dem Bakteriologischen Forschungsinstitut Dr. Siegwart Hermann.

Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins.

I. Mitteilung.

Von

Siegwart Hermann, Dozent an der deutschen Universität in Prag, und **Heinz Kassowitz.**

(Eingegangen am 2. VIII. 1935.)

Über Versuche, Insulin, sei es in wässeriger Lösung oder in Salbenform, durch die tierische oder menschliche Haut hindurchzubringen, wird im Schrifttum von mehreren Autoren berichtet. Die Hervorbringung eines hypoglykämischen Effekts erforderte aber ungemein große Insulinmengen. So brauchte Telfer[1] zur Erreichung der Hypoglykämie bei Kaninchen 1 g Insulin, während für den gleichen Effekt nur 0,027 g bei subcutaner Injektion notwendig waren. Von neueren Arbeiten, die sich mit percutaner Insulinresorption befassen, sei die von Wilkoewitz und Lenuweit[2] erwähnt und auf die dort verzeichnete Literaturübersicht verwiesen. In früheren Untersuchungen über die Permeation verschiedener Stoffe in pflanzliche Objekte haben wir[3, 4, 5] gezeigt, daß die Eindringung nicht nur von der Zellmembran, sondern in hohem Maße auch von den sich in der Zelle selbst abspielenden Prozessen abhängig ist. Es sei gleich vorweggenommen, daß es sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen nur um die Eindringungsfähigkeit in die lebende Haut und keinesfalls in die tote oder überlebende handelt. Versuche, die wir angestellt haben, um durch ausgeschnittene Kaninchenhaut Insulin in dest. Wasser oder in physiol. Kochsalzlösung diffundieren zu lassen, verliefen immer ergebnislos. Hingegen konnte unter gewissen Bedingungen, über welche im nachfolgenden die Rede sein wird, gezeigt werden, daß percutan appliziertes Insulin in allen Hautschichten nachgewiesen werden und durch die intakte Haut hindurch zur Wirkung gelangen kann. Wir werden später aus der folgenden Mitteilung sehen, daß es gewisse Stoffe gibt, von denen die meisten physiologisch in der Haut vorhanden sind, die die Insulin-Blutzuckersenkung verhindern oder bloß verzögern, indem sie das Insulin über verschiedenartige

[1] Telfer: Brit. med. journ. **1**, 715 (1923). — [2] Wilkoewitz u. Lenuweit: Z. f. klin. Med. **122** (1932). — [3] Hermann, Siegwart u. Richard Neiger: Untersuchungen über die fungizide Wirkung von Salicylsäure und Salicylsäureverbindungen auf Tilletia tritici. Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., **90**, 258 (1934). — [4] Hermann, Siegwart u. Richard Neiger: Die Giftwirkung einiger Verbindungen auf Tilletia tritici als Maß für die Permeabilität. Bakt. Zentralbl., II. Abt., **92** (1935). — [5] Hermann, Siegwart: Über die Beeinflussung der Hefegärung durch Cholesterin und Insulin. Biochem. Z., im Druck.

Wege leiten. Das Vorhandensein mancher Stoffe scheint vor der schnellen Resorption durch die Haut zu schützen und stellt offenbar, wie im Gange befindliche Untersuchungen zu erweisen scheinen, eine natürliche Schutzvorrichtung dar, da bei Abwesenheit dieser Schutzstoffe manche Substanzen von der Haut so schnell aufgenommen werden könnten, daß sich beinahe die Wirkung einer subcutanen Injektion ergeben würde. Wie u. a. die Untersuchungen an Hefezellen (l. c. 5) zeigen, kommt dem Cholesterin eine allgemeine physiologische Bedeutung bei der Resorption (Permeation) zu.

Wenn von lebender Haut die Rede ist, so müssen wir, wie die Untersuchungen zeigen werden, zwischen der Haut der Pflanzenfresser und der der Fleischfresser oder Omnivoren grundsätzlich unterscheiden, da die Resorption bei den verschiedenen Arten verschieden verläuft, was offenbar mit der chemischen Zusammensetzung der Haut bzw. mit der Anwesenheit resorptionshindernder bzw. -ableitender Verbindungen zusammenhängt. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die Insulinaufnahme durch die Kaninchen- bzw. Hundehaut ganz verschieden ist. Von der Hundehaut wird es scheinbar nur schwierig aufgenommen, da die akuten Blutzuckersenkungen nicht sehr hoch sind. Wir werden jedoch später zeigen können, daß es auch chronische Insulinwirkungen gibt, die sich in der Senkung der Nüchtern-Blutzuckerwerte durch längere Zeit nach einer einmaligen Insulininunktion nachweisen lassen. Für die Hemmung der akuten Blutzuckersenkung bei percutaner Insulinapplikation ist, wie die folgenden Versuche zeigen, außer anderen, später zu besprechenden Stoffen, der Cholesteringehalt der Hundehaut verantwortlich zu machen.

a) Der Einfluß des Cholesterins auf die Insulinhypoglykämie bei Kaninchen.

Auf Grund unserer experimentellen Erfahrungen haben wir eine in der Patentliteratur beschriebene Insulinsalbe* dargestellt. Um genau dosieren zu können, wird eine entsprechende, sehr kleine Menge dieser Salbe auf ein gewogenes, etwa 1 cm^2 großes, dünnes Hornplättchen gebracht und auf der Torsionswage abgewogen. Massiert man 1 Minute lang mittels Glasstabes eine Salbenmenge, die 5 klin. Einh. Insulin entspricht, auf die vorher möglichst kurz geschorene und mit Petroläther (PAe.) gewaschene Haut eines 2 kg schweren Kaninchens, welches 24 Stunden nichts gefressen hat, so sinkt der Blutzucker (Hagedorn-Jensen) nach $1^1/_2$ Stunden von durchschnittlich 90 auf durchschnittlich 30 mg%. Wir haben auch Blutzuckerwerte von nur 14 mg% erzielt. Dabei kommt es bei etwa 30% dieser Tiere zu hypoglykämischen Krämpfen. In den heißen Sommermonaten 1935 erwiesen sich die Kaninchen als besonders empfindlich und gingen auch mit $2^1/_2$ klin. Einh. unter hypoglykämischen Krämpfen trotz Dextrosefütterung zugrunde. Die Insulinmenge, die bei 24 Stunden hungernden Kaninchen innerhalb

* Wird von den Pharmazeutischen Werken Norgine A.-G., Prag-Aussig, hergestellt.

2 Stunden zu Blutzuckerwerten unter 45 mg% führt, entspricht 1 percutanen Einheit und wird mit Ep. bezeichnet. Da die verschiedenartigsten Untersuchungen angestellt worden sind, verfügen wir über etwa 700 Versuche. Fügt man zu der Salbengrundlage Cholesterin zu, so zeigen schon Mengen von 1,5% zunächst eine deutliche Schädigung oder gar Verhinderung der Insulinwirkung. Nur in Ausnahmefällen, bei insulinüberempfindlichen Tieren, kann man bis in die Nähe hypoglykämischer Blutzuckerwerte gelangen. Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte nach 1 Ep. Insulin bei Cholesterinanwesenheit betragen nach der gleichen Zeit aber nur 70 mg% (40 Versuche). Die Schädigungen, die durch Cholesterinzusatz hervorgerufen werden, beweisen zunächst, daß Sterine irgendwie die Insulinwirkung bei percutaner Applikation beeinträchtigen. Wir wissen, daß die Haut wechselnde Mengen Cholesterin enthält und daß bereits Liebreich[6] behauptet, daß das Cholesterinfett ebenso zum Schutze der tierischen Hautoberfläche dient, wie das Wachs bei den Pflanzen. Es wäre somit auch erklärlich, daß das vorherige Reinigen der Hautoberfläche mit Äther-PAe. infolge Entfernung eines Teiles des auf der Haut befindlichen Cholesterins die percutane Insulinwirkung fördert.

b) Abhängigkeit der percutanen Insulinwirkung von der Hautstelle des Kaninchens.

Es hat sich gezeigt, daß es durchaus nicht gleichgültig ist, an welcher Hautstelle Insulin appliziert wird. So hat sich die Inunktion am Bauch, in der Leistengegend, am Nacken, am Schädel zwischen den Augen als unwirksam erwiesen, während andere Hautstellen, insbesondere der äußere Oberschenkel, als besonders geeignet anzusehen sind. In der Tabelle 1 sind die entsprechenden Blutzuckerdurchschnittswerte nach der Inunktion

Tabelle 1. Abhängigkeit des percutan einverleibten Insulins von der Hautstelle bei Kaninchen.

Applikationsstelle	Blutzucker in mg%			Zahl der Versuche	Anmerkungen
	Vor Behandlung	Nach Inunktion			
		1 Std.	2 Std.		
Oberschenkel außen	106	38	30	625	200 krampfen
Innenseite des Vorderlaufs .	95	42	48	2	Krämpfe
Unterschenkel rückwärts . .	114	82	68	2	
Leiste	96	86	80	2	
Rücken seitwärts längs der Wirbelsäule	85	35	41	3	Krämpfe
Nacken	105	94	118	2	
Hals seitwärts	90	55	50	3	
Schädel zwischen den Augen	95	75	94	3	
Brust	89	37	37	5	Krämpfe
Bauch	96	82	85	7	

[6] Liebreich: Virchows Ann. **121**.

an verschiedenen Hautstellen angegeben. Es hat den Anschein, als ob die akute Insulinwirkung bei percutaner Applikation nur an jenen Hautstellen zu erreichen ist, unter welchen sich kompakte rote Muskulatur befindet.

c) Die Wirkung des percutan applizierten Insulins beim Hund.

Bei Hunden, also bei Fleischfressern, ist vor allem bemerkenswert, daß zur Erzielung einer blutzuckersenkenden Wirkung nach unserer percutanen Applikationsart unverhältnismäßig größere Insulinmengen notwendig sind, als beim pflanzenfressenden Kaninchen. Die Versuche wurden an 20 Hunden durchgeführt und ergaben bei 4 Ep. (20 klin. Einh.) pro kg Hund als tiefsten Mittelwert 56 mg% Blutzucker nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden. Nach 7—8 Stunden wurde wieder der Nüchtern-Ausgangswert von etwa 75 mg% erreicht. Wir sehen also, daß beim Hund die akuten Wirkungen nicht bedeutend sind. Hingegen zeigt percutan appliziertes Insulin im Gegensatz zu subcutaner Darreichung beim normal gefütterten Hund eine chronische Wirkung, indem die Blutzucker-Nüchternwerte am nächsten und an den nächstfolgenden Tagen während mehr als 1 Woche wesentlich niedriger bleiben, so daß man innerhalb dieser Zeit Nüchternwerte bestimmte, die durchschnittlich 16 mg% niedriger waren als der Ausgangs-Nüchternwert vor der ersten Inunktion. Um eine akute Insulinwirkung beim Hund hervorzubringen, ist es notwendig, die Haut sehr gut und wiederholt mit Äther-PAe. zu waschen, um das äußerlich anhaftende Cholesterin und andere hindernde Stoffe zu entfernen.

d) Verteilung des Insulins in der Haut.

Die Oberschenkel zweier Hunde wurden abrasiert, mit Äther-PAe. gewaschen und 2 cm^2 mit Tintenstift eingezeichnet. Auf diese 2 cm^2 wurden 12 Ep. (entsprechend 60 klin. Einh.) Insulin nach unserem Verfahren einmassiert. Die Hunde blieben aufgespannt, um nichts ablecken zu können. Nach einer halben Stunde wurden die Stellen mit Zellstoff abgetupft und mit einem Skalpell abgeschabt. Sodann wurden die entsprechenden Hautstücke herausgeschnitten, in Oberhaut, Lederhaut und Unterhaut zerteilt, fein zerschnitten und gewogen und auf je 10 ccm einer n/100 Salzsäure in physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt, nach 1 Stunde zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit an Kaninchen auf den Insulingehalt austitriert. In den einzelnen Hautschichten wurden nachstehende Durchschnittswerte für Insulin gefunden (Tabelle 2):

Tabelle 2. 60 Einh. Insulin auf 2 cm^2.

Hund Nr. 1.				Hund Nr. 2.			
In abgeschabter Schicht	In 240 mg Oberhaut	In 126 mg Lederhaut	In 289 mg Unterhaut	In abgeschabter Schicht	In 306 mg Oberhaut	In 90 mg Lederhaut	In 156 mg Unterhaut
Einheiten Insulin:				Einheiten Insulin:			
—	10	5	2	10	15	2	5

Zur Kontrolle auf gleiche Weise verarbeitete Hundehaut ohne Insulinapplikation zeigte keine Insulinwirkungen.

Einem Hund von 6 kg Gewicht wurden auf einem Hautstück von 40 cm^2 50 Ep. (250 klin. Einh.) Insulin einmassiert. Nach 10 Minuten wurde das Hautstück herausgeschnitten und in der gleichen Weise wie oben verarbeitet und auf den Insulingehalt geprüft. Dabei ergaben sich annähernd gleiche Werte für die Insulinverteilung. In einer Entfernung von 1 cm wurde ein gleich großes, nicht mit Insulin massiertes Hautstück herausgeschnitten. Dieses Hautstück wurde fein zerschnitten und mit n/100 HCl extrahiert. Der an Kaninchen austitrierte Insulingehalt betrug insgesamt 10 Einh. Daraus ist zu ersehen, daß die Insulinwanderung auch in horizontaler Richtung erfolgt. In der anschließenden 2. Mitteilung wird noch über weitere ergänzende Versuche berichtet, welche nicht nur zeigen, unter welchen Bedingungen die Insulinaufnahme durch die Haut erfolgen kann, sondern das Resorptions- bzw. Permeationsproblem nach neuen, vielleicht allgemein gültigen Gesichtspunkten behandeln.

Aus dem Bakteriologischen Forschungsinstitut Dr. Siegwart Hermann.

Aufnahme und Schicksal des auf die lebende Haut applizierten Insulins.

II. Mitteilung.

Von

Siegwart Hermann,

Dozent an der deutschen Universität in Prag.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 2. VIII. 1935.)

I. Experimenteller Teil.

In der vorangehenden Mitteilung konnte ich mit H. Kassowitz zeigen, daß 1. Insulin von der lebenden Haut aufgenommen wird und zum hypoglykämischen Effekt führt, 2. daß sich Insulin in den einzelnen Hautschichten vertikal und horizontal verteilt, 3. daß Cholesterin die Insulinwirkung hemmt, 4. daß sich Pflanzen- und Fleischfresser in bezug auf die Insulinresorption ungleich verhalten und 5. daß nur bestimmte Körperstellen zur Insulinaufnahme durch die Haut befähigt sind.

Eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß insbesondere beim Hund nicht nur allein Cholesterin die percutane Insulinwirkung verhindert, sondern daß es auch die in der Haut bzw. im Schweiße vorkommenden organischen Säuren sind, die die Insulinwirkung hemmen. Aus dieser Feststellung werden sich, wie wir sehen werden, noch weitere praktische Maßnahmen ergeben, die dazu beitragen, percutan appliziertes Insulin zur vollen Wirkung zu bringen. Nicht nur die Beeinflussung der Insulinwirkung durch Säuren, sondern auch Untersuchungen, die am teilweise isolierten Hautlappen durchgeführt worden sind, werden einige Aufklärungen darüber verschaffen, wie sich Insulin in der Haut verteilt bzw. welche Wege es geht.

a) Die Beeinflussung der Insulinresorption durch Säuren.

Die geschorene und mit PAe. abgewaschene Kaninchenhaut wurde mit verschiedenen Säuren, teils von gleicher Normalität, teils von gleicher Wasserstoffionenkonzentration abgewaschen, oder es wurden mit den betreffenden Säuren getränkte Zellstoffbäusche auf die Haut aufgelegt. Nach dem Trockenwerden der Haut wurde die Inunction vorgenommen. Dabei ergab sich, daß eine Gruppe von Säuren, unabhängig vom p_H, ausgesprochene Hemmungen der Insulinwirkung zeigte, eine zweite Gruppe gar keine Wirkung hatte und eine dritte eine Mittelstellung einnahm. In die erste Gruppe, in welcher Säuren in einer Konzentration von n/3 die percutane Insulinwirkung bis zur Dauer von 2 Stunden fast vollkommen

aufheben, gehören: Essigsäure, Propionsäure, Valeriansäure, Milchsäure und Oxalsäure. In die zweite Gruppe der nichtschädigenden Säuren gehören: Mannonsäure, Gluconsäure und Weinsäure. In die dritte Gruppe Buttersäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Brenztraubensäure und Citronensäure. Eingehender wurde das Verhalten der Essigsäure und der Gluconsäure als der beiden Extreme in der Wirkung studiert. Das Benetzen der Haut mit 2%iger Essigsäure verhindert den hypoglykämischen Effekt einer Inunction von 3 Ep./15 klin. E./Insulin während der Beobachtungszeit von 2 Stunden (15 Versuche). An sich, ohne Insulin auf die Haut gebracht, verändert diese Essigsäure den Blutzucker nach keiner Richtung. Wird 2%ige Essigsäure subcutan injiziert und zwar 30 ccm pro kg Kaninchen, so ändert dies an dem Blutzucker nichts. Wird die gleiche Menge Essigsäure mit $^1/_2$ E. Insulin subcutan injiziert, so bleibt nicht nur die volle Insulinwirkung erhalten, sondern sie wird sogar etwas verstärkt. Werden 60 ccm einer 2%igen Essigsäure dem Kaninchen peroral verabreicht, so hat dies eine Blutzuckererhöhung um etwa 50% zur Folge. Die gleichen Versuche mit $6^1/_2$%iger Gluconsäure durchgeführt, zeigten, daß Gluconsäure an sich weder den Blutzuckerspiegel verändert, noch mit Insulin verabreicht, die percutane oder subcutane Insulinwirkung irgendwie hemmt (18 Versuche). Gluconsäure bleibt also ohne jeglichen Einfluß und verhindert nicht, wie z. B. die Essigsäure, die Hervorbringung hypoglykämischer Blutzuckerwerte.

Wir sind gewohnt, der Wasserstoffionenkonzentration einen außerordentlichen Einfluß auf die Insulinwirkung zuzuschreiben und sehen daher zunächst den Grund des verschiedenartigen Verhaltens der Säuren in ihrem p_H. Daß die Säurewirkungen in diesem Falle von der Wasserstoffionenkonzentration unabhängig sind, zeigt schon die Tatsache, daß 2%ige Essigsäure ein p_H von 2,40 und $6^1/_2$%ige Gluconsäure ein solches von 2,15 aufweist, daß es sich also um verhältnismäßig kleine Unterschiede handelt, die in diesem Bereiche nicht entscheidend sein können. Auch bei anderen Säuren, die wir auf ihre Wirkungshemmung bei percutaner Insulinapplikation untersuchten, zeigte es sich, daß diese Wirkungen vom p_H nicht maßgebend beeinflußt werden. Sehen wir uns die Essig- und Gluconsäure auf ihre übrigen Eigenschaften an, so fällt insbesondere auf, daß wir es bei der Essigsäure mit einer lipoidlöslichen, bei der Gluconsäure mit einer lipoidunlöslichen Säure zu tun haben. Betrachten wir nun daraufhin die drei verschiedenen Gruppen von Säuren, die sich durch eine verschieden starke Hemmung der percutanen Insulinwirkung auszeichnen, so ergibt sich, daß im großen und ganzen ihre Wirkungshemmung mit der Lipoidlöslichkeit parallel geht. Gluconsäure und Mannonsäure sind lipoidunlöslich und bleiben daher ohne jeglichen Einfluß. Im Gegensatz zu manchen irreführenden Angaben in der Literatur haben unsere Untersuchungen[1] ergeben, daß

[1] Hermann, Siegwart: Arch. f. exper. Path. **154**, 143 (1930).

Gluconsäure vollkommen ätherunlöslich ist und auch verhältnismäßig fast kein Eindringungsvermögen in Blutkörperchen besitzt. Die gleichen Eigenschaften hat auch die Mannonsäure (nicht veröffentlicht).

b) Die Verhinderung der Insulinwirkung durch Säuren hängt von ihrem Eindringungsvermögen in die Haut ab.

Tropft man auf vorher mit PAe. gewaschene Oberschenkelhaut von Kaninchen eine etwa 0,2%ige Essigsäure oder 0,3%ige Buttersäure und reibt sie mittels eines Glasstabes in die Haut ein, so bleibt die Haut etwa 1—2 Minuten gegen Lackmuspapier sauer und wird dann allmählich wieder alkalisch. 2%ige Essigsäure, 5 Minuten lang eingerieben, reagiert deutlich sauer. Ebenso eine 6,5%ige Gluconsäure. Der Unterschied zwischen diesen beiden Säuren besteht aber darin, daß sich 5 Minuten lang in die Haut eingeriebene Gluconsäure mit Wasser abwaschen läßt, während dies bei der Essigsäure nicht möglich ist, was aus der Hautreaktion gegen Lackmuspapier ersichtlich ist. Wie vorauszusehen war, dringt Gluconsäure in die Haut nicht ein. Wir können also jetzt verstehen, daß nur die permeierenden (lipoidlöslichen) Säuren die percutane Insulinwirkung verhindern können und daß die nichteindringungsfähige Gluconsäure und Mannonsäure vollkommen ohne Einfluß bleiben.

c) Sauer reagierende Haut muß neutralisiert werden.

Nach dem vorausgehenden können wir auch jetzt verstehen, weshalb die neutral oder alkalisch reagierende Kaninchenhaut lediglich eine Vorbehandlung mit PAe. braucht, um Insulin zur vollen akuten Wirkung gelangen zu lassen, während die sauer reagierende Hundehaut das percutan applizierte Insulin in seinem blutzuckersenkenden Effekt hemmt.

Neutralisiert man jedoch die in der Hundehaut befindlichen Säuren mittels einer alkoholischen Ammoniaklösung, die dem Äther-PAe-Gemisch in einer Menge von 1% NH_3 zugesetzt wird, so ergeben die Insulininunctionen, die in gleicher Weise und mit gleichen Mengen wie in der ersten Mitteilung angeführt worden ist, gemacht wurden, nicht mehr Durchschnittswerte von 56 mg%, sondern von 42 mg% Blutzucker (9 Versuche). Aus den an anderer Stelle erfolgten Mitteilungen (Hugo Pribram) über die klinischen Erfahrungen wird hervorgehen, daß auch die sauer reagierende Menschenhaut nicht nur oberflächlich von Cholesterin befreit, sondern auch in der bei den Hundeversuchen beschriebenen Weise neutralisiert werden muß, um eine akute Wirkung durch Insulininunction zustande kommen zu lassen.

Der wesentliche Unterschied zwischen der Kaninchen- und Hundehaut in bezug auf die Wirkungshemmung durch Säuren besteht darin, daß beim Kaninchen die Verhinderung der Insulinwirkung durch Säuren nur vorübergehend ist, da die Neutralisation hier auf physiologische Weise erfolgt, während dies beim Hund nicht der Fall ist. Es hat den Anschein, als ob bei beiden Tierarten nur die akute Insulinwirkung durch Säure aufgehoben

werden würde und nicht die protrahierte, da Hunde auch dann eine Erniedrigung der Nüchtern-Blutzuckerwerte zeigen, wenn die Insulininunction ohne Säureneutralisation erfolgt. Unsere Versuche zeigen immer wieder, daß Insulin von der Haut aus aufgenommen und auf zwei verschiedenen Wegen befördert wird und daß diese Wege für eine akute bzw. chronische Wirkung bestimmend sind. Die im folgenden ausgeführten Versuche sollen zeigen, ob sich die sich uns durch die früheren Experimente aufdrängende Anschauung beweisen läßt.

d) Insulinwirkung auf teilweise isolierten Hautlappen.

Auf dem Oberschenkel von Kaninchen wurden in gleicher Weise wie früher die Haare mit der Schere kurzgeschnitten, die Hautstellen mit PAe. gewaschen, dann ein etwa 4 qcm großer, gestielter Hautlappen herausgeschnitten und umgeklappt. Der freigelegte Muskel wurde mit Zellstoff, der in physiologische Kochsalzlösung getaucht war, bedeckt. Der Lappen wurde in den verschiedenen Versuchsanordnungen auf der äußeren und inneren Seite mit Insulinsalbe bestrichen. Die Bestimmung der Nüchtern-Blutzuckerwerte erfolgte vor der Operation. Die in Versuch genommenen Tiere wurden auf ihre Insulinempfindlichkeit 5 Tage vorher geprüft. Es zeigte sich, daß 2 Ep. (10 klin. E.) Insulin auf die Innenseite des Hautlappens gebracht, nach längstens 2 Stunden hypoglykämische Blutzuckerwerte und in den meisten Fällen Krämpfe verursachten, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß etwas von der Salbe auf das Muskelgewebe geschwemmt worden ist. Wurde Insulin in der gleichen Menge auf die Fellseite einmassiert, so verzögerten sich die hypoglykämischen Blutzuckerwerte um 3—4 Stunden.

Die Operationstechnik wurde dann in der Weise abgeändert, daß in einer Entfernung von 3 cm zwei parallele Hautschnitte in der Länge von etwa 5 cm geführt wurden. Die Haut wurde abgehoben und mit Leinwandstreifen, welche mit physiol. Kochsalzlösung getränkt waren und Billrothbattist unterlegt und auf diese Weise isoliert. Die Hautlappen dürfen nicht breiter und länger sein, da sonst infolge der Operationswunden die Nüchtern-Blutzuckerwerte zu stark ansteigen und zwar auch dann, wenn die Kaninchen mit Urethan (1 g subcutan pro kg) narkotisiert werden. Die Urethannarkose hat auf die Blutzuckerwerte keinen sichtlichen Einfluß. Damit von der Insulinsalbe nichts auf die Hautunterseite gelange, empfiehlt es sich, um die Inunctionsstelle einen Haarkranz stehen zu lassen. Für die weitere Beobachtung können nur jene Tiere verwendet werden, bei denen die infolge der Operation auftretenden Blutzuckerwerte 120 mg% nicht übersteigen, oder es muß so lange gewartet werden, bis sich Blutzuckerwerte in dieser Höhe einstellen. Die Inunction wurde nun vorsichtig auf dem vorher mit PAe. gewaschenen Hautstück durchgeführt. Es zeigte sich dabei in fünf einwandfrei durchgeführten Versuchen, deren Werte ziemlich gut übereinstimmen, der aus der Abb. 1 ersichtliche

Verlauf. Die Kurve 1 veranschaulicht die Mittelwerte während einer Beobachtungszeit von 14 Stunden bei Kaninchen nach der Inunction von 2 Ep. Insulin. Die Insulinsalbe wurde 2 Stunden nach durchgeführter Isolierung des Lappens einmassiert. Zum Vergleich sind die Durchschnittswerte nach der normalen Inunction von 1 Ep. bei nicht operierten Kaninchen in der Kurve 2 eingetragen. Außerdem zeigt die Kurve 3 den Verlauf nach der subcutanen Injektion $^1/_2$ klin. Einheit. Aus diesen Kurven geht deutlich hervor, daß die Hautlappenisolierung eine Verzögerung der Insulinwirkung zur Folge hat. Der tiefste Blutzuckerwert, der bei der Inunction am normalen Kaninchen bereits nach 2 Stunden auftritt, kann bei den Tieren mit isoliertem Hautlappen erst nach 14 Stunden konstatiert werden. Auch diese Versuchsanordnung zeigt, daß die Aufnahme von Insulin durch die Haut auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen kann. Wird der kürzeste „vertikale" Weg versperrt, so breitet es sich zunächst „horizontal" in der Haut aus und wirkt später blutzuckersenkend. Nach der subcutanen Injektion ist lediglich eine akute Blutzuckersenkung, aber keinerlei Nachwirkung zu sehen.

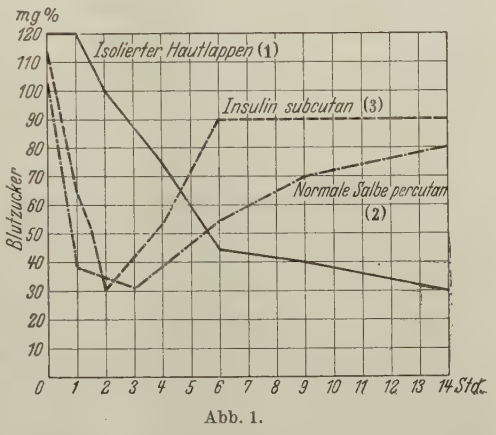


Abb. 1.

II. Diskussion der Versuche.

Aus den vorangehenden Versuchen ist zu ersehen, daß von der Haut aufgenommenes Insulin nach zwei verschiedenen Richtungen wandern kann. Wird nämlich der kürzeste, vertikale Weg z. B. durch Isolierung der Hautlappen oder durch Cholesterin oder bestimmte Säuren versperrt, so kommt es zu sehr verspäteten Wirkungen, die darauf schließen lassen, daß sich Insulin einen anderen, offenbar den horizontalen Weg, gebahnt hat. Bei Fleischfressern und Omnivoren ist der kurze, vertikale Weg durch in der Haut physiologisch vorkommendes Cholesterin und anwesende Säuren versperrt, so daß z. B. auf die unbehandelte Hundehaut einmassiertes Insulin nur Spätwirkungen zeigt, die sich in der Erniedrigung der Nüchtern-Blutzuckerwerte an den folgenden Tagen äußern. Da Kaninchenhaut im Vergleich zur Hundehaut wenig Cholesterin und keine freien Säuren enthält, so genügt das Waschen mit PAe., um durch Insulin akute Blutzuckersenkungen zu erzielen. Wie die akute percutane Insulinwirkung durch lipoidlösliche Säuren oder durch Cholesterin aufgehoben wird, wissen wir nicht und wollen die Frage offen lassen, ob es sich in dem einen Fall viel-

leicht um eine Eiweißfällung[2] oder um eine indirekte Kalkwirkung durch Säuren[3] handelt, oder in dem anderen Fall um ähnliche Erscheinungen, wie wir sie beim Einfluß des Cholesterins auf die Hefegärung[4] beobachtet haben.

Wir sehen auch in allen jenen Fällen, wo die akute Insulinwirkung gehemmt oder aufgehoben wird, eine später einsetzende Blutzuckersenkung auftreten. Aus der Feststellung, daß sich Insulin auch auf horizontalem Wege in der Haut verbreitet, könnte der Schluß gezogen werden, daß es allmählich aus den der Inunctionsstelle benachbarten Hautschichten in die Tiefe dringt und auf diese Weise eine protrahierte Wirkung hervorruft. Theoretische Erwägungen lassen allerdings noch andere Erklärungsmöglichkeiten zu, welche später erst experimentell erwiesen werden müssen.

Die allmählich absinkenden Blutzuckerwerte und die lang andauernde Wirkung lassen die Vermutung nicht unbegründet erscheinen, daß Insulin von der Haut aus durch die Lymphe aufgesogen werden könnte. Nach den Untersuchungen von Keller und Dejdar[5] ist Lymphe positiv geladen. Von Insulin wissen wir, daß es bei Plasmaneutralität negative Ladung besitzt. Dieser Umstand würde schon dafür sprechen, daß infolge der elektrokinetischen Stromleitung die Wanderung des Insulins von der Haut aus normalerweise zur Lymphe erfolgen müßte (Blutkapillaren sind nach Keller elektronegativ geladen). Es ist daher möglich, daß nur jener Teil des Insulins von der Haut aus zur akuten Wirkung gelangt, der sich in vertikaler Richtung zum Muskel bewegt. Der andere könnte schon infolge seiner Ladung von der Lymphe aufgesogen werden. Die durch Säuren bewirkte elektropositive Umladung des Insulins kann, da der Ausgleich in der Haut verhältnismäßig rasch stattfindet, auf die Wanderung in die Lymphe keinen nennenswerten Einfluß haben. Von Bedeutung ist nur die Verhinderung der akuten Insulinwirkung durch gewisse Säuren, welche normalerweise auch in der Haut bzw. im Schweiße der Fleischfresser vorkommen. Deshalb ist es notwendig, diese Säuren in der Haut vor der Insulinapplikation zu neutralisieren. Ein ähnliches Bild bekommt man, wie wir früher ausgeführt haben, wenn man Insulin gleichzeitig mit Sterinen, insbesondere mit Cholesterin percutan appliziert. Dann bleiben die akuten Wirkungen entweder vollständig aus, oder sind so abgeschwächt, daß man von keinem hypoglykämischen Effekt sprechen kann. Es ist im Schrifttum schon darauf hingewiesen worden, daß Cholesterin die Insulinwirkung beeinflußt. So haben H. Lange und R. Schoen[6] gezeigt, daß Mäuse bei intraperitonealer Injektion von Insulin und Cholesterin eine verspätete Insulinwirkung zeigen. Lewin[7] hat beobachtet,

---

[2] Hermann, Siegwart u. Richard Neiger: Bakt. Zentralbl., II. Abt., **92** (1935). — [3] Hermann, Siegwart: Arch f. exper. Path. **154**, 143 (1930). — [4] Hermann, Siegwart: Über die Beeinflussung der Hefegärung durch Cholesterin und Insulin. Biochem. Z., im Druck. — [5] Keller, R.: Die Elektrizität in der Zelle. M. Ostrau (1932), S. 214. — [6] Lange, H. u. R. Schoen: Arch. f. exper. Path. **113**, 92—101. — [7] Lewin: Ebenda **173**, 308 (1935).

daß Cholesterin bei Kaninchen die Auslösung von Krämpfen verhindert. Auch aus der klinischen Literatur geht hervor, daß ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Cholesterin zu bestehen scheint, da man bei Diabetikern einen gegen die Norm vermehrten Cholesteringehalt des Blutes wiederholt festgestellt hat. Insulin, für sich allein, wird, wie aus angestellten Titrationsversuchen hervorgeht, durch Cholesterin nicht verändert bzw. in seiner Wirksamkeit nicht herabgesetzt. Wir ließen Cholesterinsol mit einer bestimmten Anzahl Einheiten Insulin mehrere Stunden stehen und fanden am Kaninchen bei subcutaner Injektion keinen Unterschied der Wirkung gegenüber der wässerigen Kontrolle. Das Cholesterin vernichtet also Insulin nicht und infolgedessen wäre anzunehmen, daß die Gegenwart des Cholesterins die Permeation des Insulins vollständig verhindert, wie dies zunächst aus unseren Hautversuchen hervorzugehen schien. Gegen diese Auffassung sprechen aber die von uns im Verlaufe der Untersuchungen gemachten Beobachtungen. Insulin zeigt auch dann Dauerwirkungen, was sich in der Erniedrigung des Nüchtern-Blutzuckerwertes ausdrückt, wenn Cholesterin bei percutaner Applikation zugegen war. Das zeigen nicht nur die Hundeversuche, sondern auch Versuche am Menschen, von welchen an anderer Stelle die Rede sein wird. Am Menschen wurde bei der Einreibung des Insulins mit Cholesterin beobachtet, daß die Insulinwirkung nur um einige Stunden durch Cholesterin verzögert und nicht ganz aufgehoben worden war. Cholesterin verhindert also offenbar nur die vertikale Wanderung des Insulins, welche in ihrer Wirkung der subcutanen Injektion gleichkommt. Durch Cholesterin wird bloß eine Komponente aufgehoben.

Daß Insulin auf dem Lymphwege kreist, hat bereits Biedl[8] gezeigt. Kumagai und Kozuka[9] zeigen, daß natürliches Insulin durch die Lymphe ins Blut gelangt, extrahiertes Insulin aber direkt. Sie haben den Lymphweg ins Blut abzusperren gesucht und auf diese Weise hypoglykämische Erscheinungen hervorgerufen. Auch Katsura und Kozuka[10] sollen den Blutzucker durch ein unbekanntes „Etwas" in der Lymphe so weit herabgedrückt haben, daß hypoglykämische Krämpfe auftraten. Bedenkt man weiter, daß Lipoide und Fette von der Lymphe aufgenommen werden, ja, daß man mit Fett ordentlich füttern muß, um die Lymphbahnen deutlich werden zu lassen, damit man Lymphe aus dem ductus thoracicus des Hundes entnehmen kann, so kann man sich vorstellen, daß trotz der Absperrung des vertikalen Weges durch Cholesterin der Lymphweg offen bleibt. Die protrahierte Insulinwirkung von der Haut aus würde sich aus dem außerordentlich langsamen Lymphstrom erklären lassen. Bei der subcutanen Injektion eines Insulin-Cholesteringemisches tritt keine Wirkungsverminderung ein, was ja verständlich ist, da der direkte Weg ins Muskelgewebe so kurz ist und die Resorption so rasch erfolgt, daß eine Aufnahme ins Lymphsystem gar nicht in Frage kommen kann. Ob unter gewissen Um-

[8] Biedl: Dtsch. med. Wschr. **29**, 937 (1923). — [9] Kumagai u. Kozuka: Zit. n. Keller: l. c. S. 219. — [10] Katsura u. Kozuka: Ebenda S. 219.

ständen die Aufnahme des Insulins von der Haut aus durch die Lymphe tatsächlich erfolgt, müssen erst im Gange befindliche Untersuchungen zeigen. Es wird z. Zt. nach verschiedenen Arten der Insulinapplikation die aus dem ductus thoracicus des Hundes gewonnene Lymphe auf ihren Insulingehalt untersucht.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich folgende Zusammenfassung:

1. Es wird zum ersten Male gezeigt, daß unter bestimmten Bedingungen in kleinen Dosen von der Haut aufgenommenes Insulin in immer reproduzierbarer Weise zu hypoglykämischen Blutzuckerwerten führt.

2. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß Insulin von der Haut aus auf zweifache Art aufgenommen wird und demzufolge zwei voneinander verschiedene Wirkungen zeigt. Der Anschaulichkeit halber wird die eine Art der Aufnahme als „vertikal" und die andere Art als „horizontal" bezeichnet. Die „vertikale" Wanderung bewirkt Blutzuckererniedrigungen, die denen nach subcutaner Injektion gleichkommen. Die „horizontale" Wanderung läßt Insulin erst allmählich, jedoch protrahiert zur Wirkung gelangen.

3. Auf gewissen Körperstellen bewirkt die Insulininunction keine blutzuckersenkende Wirkung. Die akute Insulinwirkung läßt sich nur bei Innunction auf bestimmte Körperstellen, unter denen sich kompakte rote Muskulatur befindet, erreichen.

4. Wir haben erkannt und bewiesen, daß Cholesterin und bestimmte lipoidlösliche Säuren die akute Blutzuckersenkung nach Insulininunction verhindern.

5. Zur Erzielung der vollen Insulinwirkung ist es notwendig, die Hautoberfläche von Fett und Cholesterin möglichst zu befreien und bei Fleischfressern für eine Alkalisierung, zumindest aber Neutralisierung der Haut zu sorgen.

6. Aus theoretischen Erwägungen wird die Hypothese aufgestellt, daß ein Teil des percutan applizierten Insulins von der Lymphe aufgesogen wird.

7. Die von uns gefundenen Bedingungen für die Insulinresorption von der Haut aus, dürften, wie auch aus unseren Untersuchungen über die Beeinflussung der Hefegärung durch Cholesterin hervorgeht, für die Permeabilität der Zellen im allgemeinen von Bedeutung sein.

Anmerkung während der Korrektur: Nach meinem Vortrag beim 15. Int. physiolog. Kongr. in Leningrad wurde ich von A. Partos auf seine gemeinsam mit Herzog angestellten Untersuchungen über „Die autonome Regulationsfähigkeit der Zellen und ihre Beziehungen zum physiologischen und pathologischen Kohlehydratstoffwechsel" (Z. f. d. ges. exper. Med. **84**, 1932) aufmerksam gemacht. In der sehr beachtenswerten Arbeit haben die beiden Autoren gezeigt, daß die Zelle ihre Regulationsfähigkeit gegenüber dem Einströmen von Zucker durch Änderung der relativen Cholesterinkonzentration zum Ausdruck bringt.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Die Wirkung verschiedener Jodpräparate auf die peripheren Gefäße nach intraarterieller Injektion*.

Von

Herbert Kraus.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. VIII. 1935.)

Die Frage der Jodwirkung auf die peripheren Gefäße ist schon seit langer Zeit vielfach untersucht und umstritten, insbesondere, da den Arbeiten, welche über keinerlei wesentliche Beeinflussung der Gefäßzirkulation durch Jodide berichten, solche entgegenstehen, die eine Blutdrucksenkung durch intravenöse Einfuhr von Jodsalzen verzeichnen.

Schon Bogolepoff[1] beobachtete mikroskopisch nach Einspritzung von Jodiden bei Fröschen eine Erweiterung der Schleimhautgefäße und bei Hunden eine Erweiterung der Hirnhautgefäße. Diese Befunde wurden später von Stockmann und Charteris[2] bestritten, die bei Durchströmungsversuchen am Froschpräparat keine Gefäßerweiterung durch Na J oder K J erzielen konnten. Nun folgte eine Reihe von Untersuchungen verschiedener Autoren, die vornehmlich die allgemeine Blutdruckwirkung untersuchten, ohne jedoch auf spezielle Gefäßreaktionen zu achten. So wurde von See und Lapicque[3] am Hunde eine Senkung des Blutdruckes nach Jodgaben festgestellt, obwohl schon vorher Böhm und Berg[4] an Hunden, Katzen und Kaninchen eine bemerkenswerte Blutdruckveränderung durch Jodide in Abrede gestellt hatten. Später durchgeführte experimentelle Untersuchungen brachten ebenfalls kein befriedigendes Ergebnis. So konnten Eppinger und Hess[5] keine Einwirkung natriumjodidhaltiger Lösung auf den Tonus von Gefäßstreifen der Koronar- und peripheren Arterien finden, während Meyer[6] bei Durchspülung von Koronargefäßen von Hunden mit K J eine Erweiterung angibt. Salant und Livingston[7] haben nach intravenöser Injektion von freiem Jod eine Senkung des Blutdruckes bei Katzen nachgewiesen. Spätere Untersuchungen von Guggenheimer und Fisher[8], die über eine Erweiterung der Koronargefäße und peripheren Arterien durch Natriumjodid berichteten, gaben Veranlassung zu zahlreichen Arbeiten, welche die Wirkungsbedingung von Jodiden auf die Gefäße (Unterschiede zwischen Sommer- und Winterfröschen und verschiedenen Säugerarten, verschiedene

* Mit Unterstützung der Seegen-Stiftung der Akademie der Wissenschaften in Wien.

[1] Bogolepoff: Moskauer pharmak. Arbeiten zitiert nach Virchow-Hirsch: Jahrb. **1876**, S. 402. — [2] Stockmann u. Charteris: Brit. med. J. **2**, 1520 (1901). — [3] See u. Lapicque: Bull. Acad. med. Paris **22**, 53, 3. s 328 (1889) — [4] Böhm, R. u. F. Berg: Arch. f. exper. Path. **5**, 329 (1876) — [5] Eppinger u. Hess: Z. f. exper. Path. u. Ther. **5**, 622 (1909). — [6] Meyer, F.: Arch. f. Anat. u. Physiol. **1912**, S. 223. — [7] Salant u. Livingston: J. of pharm. and exper. ther. **8**, 119 (1916); Amer. J. of physiol. **41**, 234 (1916). — [8] Guggenheimer u. Fisher: Z. exper. Med. **54**, 114 (1927); **58**, 196 (1928).

Ansprechbarkeit bei Wechseln der Konzentration) prüften, ohne jedoch zu einem einheitlichen Ergebnis zu gelangen[9].

Die Gefäßbeeinflussung durch Jodverbindungen hat neuerdings an Wichtigkeit gewonnen, seitdem hochprozentige organische Jodverbindungen zu Röntgenzwecken verwendet werden. Insbesondere ist durch klinische Beobachtungen[10] bekannt geworden, daß im Anschluß an intraarterielle Injektionen verschiedener Jodpräparate (besonders Abrodil und Uroselectan) bei Kranken mit Endarteriitis obliterans oder Arteriosklerose oder Gefäßspasmus die Beschwerden schwanden und sich in manchen Fällen wieder Arbeitsfähigkeit einstellte, die 1—3 Jahre lang anhielt. Dieser günstige therapeutische Effekt konnte in einigen Fällen bei einer zweiten Kontrastmitteleinspritzung röntgenologisch im Sinne einer besseren Gefäßfüllung nachgewiesen, ja bisweilen sogar kapillarmikroskopisch bestätigt werden. Während über die Gefäßwirkung anorganischer Jodverbindungen, wie oben angeführt, eingehende experimentelle Untersuchungen vorliegen, fehlen solche über die gerade für Röntgenzwecke so häufig benutzten organischen Komplexverbindungen. Über derartige Untersuchungen sei daher im folgenden berichtet. Zur Verwendung kamen:

Abrodil, monojodmethansulfosaures Natrium, enthält 52% Jod

Perabrodil, 3, 5-dijod-4-pyridon-N-essigsaures Diäthanol, enthält 52% Jod.

Uroselectan, 2-oxo-5-jodpyridin-N-essigsaures Natrium, enthält 42% Jod.

Tenebryl, dijodmethansulfosaures Natrium, enthält 68% Jod.

A. Methodik.

Die oben angeführten sehr gut löslichen Präparate wurden in den Originallösungen verwendet; die intraarteriell verwendeten Mengen sind aus dem jeweiligen Versuchsprotokoll ersichtlich. Die Untersuchung fand an Kalt- und Warmblütern statt; dabei wurden Durchströmungen des Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparats, der Ohrgefäße des Kaninchens nach Bissemski, der hinteren Hundeextremitäten mittels der Dale-Schuster-Pumpe durchgeführt, außerdem aber auch Versuche am ganzen Tier (Kaninchen, Katzen und Hunden) mit Benutzung der volumetrischen Methoden an verschiedenen Organen unternommen.

---

[9] Freund, H. u. W. König: Arch. f. exper. Path. **133**, 317 (1928); Ostermann, G.: Ebenda **149**, 257 (1930); Barkan, G. u. Salme Prikk: Klin. Wschr. **1930**, S. 1872; Kochmann, M.: Arch. f. exper. Path. **159**, 516 (1931); Liebe, S.: Ebenda **171**, 426 (1933). — [10] Sgalitzer, M., R. Demel, V. Kollert u. H. Ranzenhofer: Wien. klin. Wschr. **1930**, S. 833; Sgalitzer, M., R. Demel u. V. Kollert: Bruns Beitr. z. klin. Chir. **152**, 609 (1931); Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **42**, 357 (1931); Demel, R. u. M. Sgalitzer: Wien. klin. Wschr. **1933**, S. 1017, 1043; Sgalitzer, M.: Ebenda **1934**, S. 72.

Die Durchströmung isolierter hinterer Extremitäten von Hunden fand derart statt, daß ein Hinterbein oder beide in tiefer Chloralosenarkose mit Hilfe des Heymanschen Ekraseurs vom übrigen Körper abgeschnürt wurden, so daß eine nervöse oder zirkulatorische Verbindung mit dem Rumpf völlig unterbrochen war. Die freigelegte Arteria und Vena femoralis oder die Aorta und Vena cava inferior wurden mit dem defibrinierten Eigenblut des Versuchshundes in folgender Anordnung durchspült: Von einer Dale-Schuster-Pumpe strömte das Blut zur Arterie, von der Vene zu einem Arterialisator und von dort zurück zur Pumpe. Die Injektion der Jodpräparate fand in den arteriellen Schlauch knapp vor der arteriellen Kanüle statt; registriert wurde der arterielle Druck.

Beinonkometer. An das rechte Bein des mit Urethan oder mit Urethan und Chloralose narkotisierten Versuchstieres (Katze, Kaninchen) wurde ein passender Plethysmograph angelegt, sodann die Teilungsstelle der Aorta in die beiden Aa. iliacae communes freigelegt. Die linke A. iliaca wurde etwa 2 cm unterhalb ihres Abganges ligiert und zentralwärts (gegen die Aorta hin) eine Kanüle mit gut schließendem Hahn eingebunden, so daß die Injektionsflüssigkeit in die rechte A. iliaca eingeführt wurde; auf diese Weise konnte das Anstechen der rechten Arteria iliaca und die damit verbundenen störenden Blutungen verhindert werden. Der Blutdruck wurde aus der Arteria carotis communis geschrieben. Bei dieser Versuchsanordnung war zu beachten, daß die Injektion nicht zu rasch erfolgte, da sonst durch das vermehrte Flüssigkeitsangebot Trugschlüsse in der Deutung der Onkometerkurve möglich wären.

Darm- und Nierenonkometer. Bei diesen Versuchen erfolgte die Injektion der zu prüfenden Jodverbindungen mittels einer in die linke A. carotis communis eingebundenen Kanüle direkt in die Aorta. Die Blutdruckmessung fand aus der rechten A. carotis communis statt. Um die zu prüfenden Stoffe in möglichst starker Konzentration auf die Darm- bzw. Nierengefäße einwirken zu lassen, wurde bei einigen Versuchen die Aorta unterhalb des Abganges der beiden Nierenarterien ligiert, so daß beide Extremitäten aus der Zirkulation ausgeschaltet waren.

B. Versuche.

I. Versuche am Froschpräparat mit Abrodil und Uroselectan.

Verwendet wurde eine Reihe von Laewen-Trendelenburg-Präparaten an Sommerfröschen, die mit Kaltblüterringer durchspült wurden. Das zu untersuchende Mittel wurde in verschiedenen Konzentrationen langsam in den zuführenden Schlauch knapp vor der Kanüle injiziert. Weder in hohen Verdünnungen (1 : 100000 bis 1 : 1000000), noch in größeren Konzentrationen (unverdünnt, 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000) ließen sich mit Abrodil oder Uroselectan nennenswerte Gefäßreaktionen nachweisen.

II. Durchströmung isolierter Kaninchenohren.

Auch bei den mit Warmblutringer durchströmten Kaninchenohren wurden die Jodpräparate in verschiedenen Konzentrationen verwendet, von den unverdünnten Lösungen der beiden Kontrastmittel beginnend, bis zu Verdünnungen von 1 : 10000. Die jeweils in den zuführenden Schlauch injizierte Menge betrug 1 ccm, wobei auf die gleichmäßige und langsame Injektion besonders geachtet wurde.

In folgender Tabelle ist beispielsweise die Wirksamkeit von Abrodil und Uroselectan veranschaulicht. Die angeführten Zahlen sind Durchschnittszahlen, die sich aus einer größeren Zahl von Durchströmungen ergeben.

Tabelle.

Kontrastmittel	Konzentration in %	Zahl der Versuche	Tropfenzahl pro Minute		Prozentuelle Gefäßerweiterung
			vor der Injektion	nach der Injektion	
Abrodil	40	2	14	20	43
„	4	13	8,5	23,4	176
„	0,4	6	10,6	13,2	25
„	0,04	5	12,6	14,4	14
„	0,004	3	11,3	11,4	1
Uroselectan	3	2	7	14	100
„	0,03	2	10,5	11,8	12
Abrodil	4	4	52,4	50,4	— 4
„	0,4	2	56	53	— 5,4

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß nur dann eine Gefäßerweiterung eintritt, wenn die Gefäße vor Injektion des Kontrastmittels gut tonisiert waren, d. h. die Tropfenzahl gering war. Auf diese wichtige Tatsache werden wir noch öfters zurückkommen. Bei einigen Versuchen, bei denen der Gefäßtonus schon von Beginn des Versuchs an schlecht war, konnte auch durch hochkonzentrierte Lösungen keine Vermehrung der Tropfenzahl erzielt werden.

Die stärkste Wirksamkeit des Abrodils und Uroselectans liegt bei einer Konzentration von ungefähr 4% Abrodil bzw. 3% Uroselectan und nimmt rasch in stärkeren Verdünnungen ab. Eine deutliche Wirkung läßt sich noch in einer Konzentration von 0,04% Abrodil bzw. 0,03% Uroselectan nachweisen, d. i. eine Verdünnung von 1 : 1000 der gebräuchlichen Stammlösungen.

Die Dauer der Gefäßerweiterung ist bei dieser Versuchsanordnung kurz und dürfte nur so lange andauern, als sich beide Kontrastmittel noch in wirksamer Konzentration in den Gefäßen befinden.

III. Versuche an isoliert durchströmten Extremitäten.

Bei dieser Versuchsanordnung zeigte sich besonders deutlich die Abhängigkeit der gefäßerweiternden Wirkung verschiedener Jodpräparate von dem Tonus der Gefäße. War der Gefäßtonus stark herabgesetzt, so konnte eine Injektion dieser Gefäßmittel keine Erweiterung erzielen, obwohl Acetylcholin in kleinsten Mengen immer noch Drucksenkung hervorrief. Wurde aber der Tonus durch Pituitrin, Adrenalin oder Sympatol wiederhergestellt, so trat auf 1 ccm Abrodil (40%) und ebenso auch nach Verabreichung von Uroselectan, Perabrodil und Tenebryl sofort eine starke

Drucksenkung ein (siehe Abb. 1), die an Intensität ungefähr einer intraarteriellen Injektion von 0,1 γ Acetylcholin gleichkam; die erhaltene Abrodilkurve ist jedoch im Vergleich mit einer Acetylcholinkurve viel gedehnter, die Wirkung daher länger. Bei dem Versuche, die drucksteigernde Wirkung des Pituitrins nicht abklingen zu lassen, sondern schon während des Blutdruckanstiegs oder auf der Höhe des Blutdrucks Jodpräparate zu injizieren, zeigte sich bemerkenswerterweise, daß die benutzten Jodpräparate zur Zeit dieser kräftigsten Gefäßtonisierung wirkungslos sind; sie sind daher nicht imstande, die Pituitrinwirkung auf ihrer Höhe aufzuheben.

Abb. 1. Hund, 8 kg, Morphin 0,008 g pro kg, Chloralose 0,08 g pro kg. Durchströmung der isolierten rechten hinteren Extremität mit defibriniertem Eigenblut. Blutdruck in mm Hg, Z = Zeitschreibung in 15 Sek. Bei Marke M Injektion von 1 ccm Abrodil (40 %) in den zuführenden Schlauch.

Vergleicht man die verschiedenen Präparate in der gebräuchlichen Konzentration (Abrodil 40 %, Perabrodil 35%, Uroselectan 30%, Tenebryl 35%) miteinander, so zeigt sich bei allen Präparaten ungefähr die gleiche Wirkungsstärke. Die Wirkung ist vielleicht bei dem Uroselectan noch am deutlichsten ausgesprochen; auch dann, wenn die Konzentration dieser Lösungen so gewählt wird, daß in gleichen Mengen der verschiedenen Lösungen gleiche Jodmengen enthalten sind, zeigt die Uroselectanlösung die stärkste Wirkung. Daraus kann geschlossen werden, daß nicht der Jodgehalt für die Intensität der Wirkung allein maßgebend ist, sondern daß das Gesamtmolekül als solches für die Wirkungsweise mitbestimmend ist.

IV. Onkometrie verschiedener Organe.

Während die bisherigen Untersuchungen an isolierten Gefäßpräparaten durchgeführt wurden, folgt hier eine Reihe von Experimenten am ganzen Tier, die in voller Übereinstimmung mit den an isolierten Organen gewonnenen Ergebnissen stehen. Auch hier ist es Vorbedingung für einen sicheren Nachweis der Vasodilatation durch die jodhaltigen Kontrastmittel, daß die Gefäße des Versuchstieres gut tonisiert sind. Ist der Blutdruck infolge schlechter Gefäßspannung niedrig, so läßt sich meist die vasodilatierende Jodwirkung schlecht oder gar nicht nachweisen. Als Beispiel für die Gefäßerweiterung mögen die am Bein, Darm und Niere angestellten Onkometerversuche dienen (siehe Abb. 2, 3 und 4). Sie zeigen alle übereinstimmend eine deutliche Gefäßerweiterung nach intraarterieller Injektion.

Hier wäre noch zu erwähnen, daß alle diese Präparate in Konzentrationen von 10 -40% und in Mengen von 0,5—1 ccm, falls sie intracarotal an nichtnarkotisierten Tieren (Hund, Kaninchen) oder bei Kaninchen in Urethannarkose gegen das Gehirn injiziert werden, schwere konvulsive

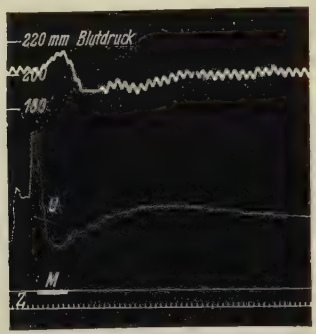


Abb. 2. Katze, 4000 g, Urethan 1 g pro kg, Chloralose 0,06 g pro kg. Onkometer am rechten Hinterbein. Blutdruck aus der A. carotis communis dextra, O = Beinvolumen, Z = Zeitschreibung in 2 Sek. Bei Marke M Injektion von 1 ccm Uroselectan (30 %) von der linken A. iliaca communis aus in die rechte A. iliaca.

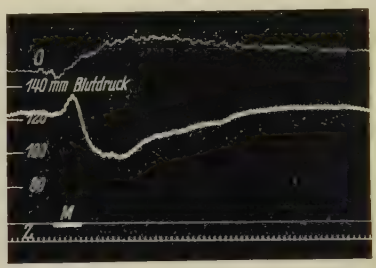


Abb. 3. Kaninchen, 2500 g, Urethan 1 g pro kg. O = Darmvolumen, Blutdruck aus der A. carotis communis dextra. Z = Zeitschreibung in 2 Sek. Bei Marke M Injektion von 1 ccm Uroselectan (30 %) von der linken A. carotis communis in die Aorta.

Abb. 4. Kaninchen, 2500 g, Urethan 1 g pro kg. O = Volumen der linken Niere. Blutdruck aus der A. carotis communis dextra. Z = Zeitschreibung in 2 Sek. Bei Marke M Injektion von 0,5 ccm Uroselectan (30 %) von der linken A. carotis communis in die Aorta.

Krämpfe mit vorübergehendem Atemstillstand erzeugen. Diese Tatsache erscheint uns aus dem Grunde wichtig, weil sie vor der intracerebralen Anwendung dieser Kontrastmittel zur höchsten Vorsicht mahnen soll.

C. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die angeführten Versuche zeigen übereinstimmend, daß die benutzten organischen Jodpräparate, intraarteriell eingebracht, die Gefäße, soweit sie sich noch in einem gewissen Spannungszustand befinden, zu erweitern vermögen. Die Erweiterung betrifft auch in unseren Versuchen wie in jenen von Demel und Sgalitzer vorzüglich die Arterien. Wenn auch

diese Erweiterung verhältnismäßig flüchtig ist, so scheinen unsere Versuche dahin zu weisen, daß nicht allein die konzentrierten (40%igen) Lösungen die Vasodilatation bedingen, sondern, wie z. B. in den Durchströmungsversuchen am Kaninchenohr, auch schon 0,04%ige Verdünnungen der betreffenden Präparate deutlich die Gefäße erweitern. Da wir auch in den übrigen Versuchen zumeist Mengen von $^1/_2$—1 ccm der Originallösungen verwendeten, die in den Kreislauf sehr langsam eingebracht, hier rasch hochgradig verdünnt werden müssen, so scheint uns, daß unter den Bedingungen unserer Versuchsanordnung kaum der osmotische Reiz dieser hochprozentigen Jodlösungen auf die Gewebe den allein maßgebenden Einfluß ausüben kann[11].

Dazu kommt noch, daß Lösungen von gleichem Jodgehalt trotzdem verschieden wirksam sein können, so daß z. B. das Uroselectan sich auch im Vergleich mit den anderen Kontrastmitteln als am stärksten gefäßerweiternd erwiesen hat. Freilich muß bemerkt werden, daß keines der jodierten Kontrastpräparate imstande ist, etwa wie Papaverin, die Adrenalin-, Sympatol- oder Pituitrin-Blutdrucksteigerung mittlerer Dosen zu verhindern oder aufzuheben. Es scheinen diese Jodwirkungen die plötzlich einsetzenden Blutdrucksteigerungen, wie sie durch akute Erregung der sympathischen Vasokonstriktoren oder durch akute Verengerung der Kapillarwände erzeugt werden, kaum zu beeinflussen, dagegen hauptsächlich auf die längere Zeit hindurch tonisierte Gefäßwand erschlaffend zu wirken. Dies kann man daraus folgern, daß erst nach Abklingen der Hauptwirkung der vorher genannten konstriktorischen Gefäßmittel die Gefäßdilatation durch Jodpräparate deutlich zum Vorschein kommt, also erst dann, wenn die Gefäße noch einen Spannungszustand aufweisen, der vielleicht dem dauernd gesteigerten Spannungszustand der Gefäße unter verschiedenen krankhaften Bedingungen beim Menschen entspricht. Auf welche Teile der Gefäßwand, ob auf die glatte Muskulatur der Arteriolen oder auf die Kapillarwände die Jodwirkung gerichtet ist, läßt sich aus unseren Versuchen nicht entnehmen, wohl aber zeigen die Röntgenaufnahmen der früher genannten Forscher (Demel und Sgalitzer), daß nach Abrodil und Uroselectan auch große Arterien erweitert werden, was wohl für eine direkte oder indirekte Muskelwirkung dieser Stoffe spricht.

Schlußsätze.

Die pharmakologische Untersuchung jodhaltiger Kontrastpräparate (Abrodil, Uroselectan, Perabrodil und Tenebryl) auf ihre Gefäßwirkung wurde an isolierten Organen, sowie an ganzen Tieren (Katzen, Kaninchen und Hunden) durchgeführt. Es ergibt sich folgendes:

1. Am Laewen-Trendelenburg-Präparat des Frosches ist durch genannte Jodpräparate keine Gefäßerweiterung zu erzielen.

[11] Schüller, J.: Münch. med. Wschr. **1933**, S. 239.

2. Am isoliert durchströmten Kaninchenohr tritt nach Abrodil und Uroselectan regelmäßig Vasodilatation ein, die etwa bei 4%iger Abrodil- bzw. 3%iger Uroselectanlösung am stärksten ist und sich noch bei 0,04- bzw. 0,03%iger Lösung nachweisen läßt. Desgleichen läßt sich an der isoliert durchströmten hinteren Extremität von Hunden eine sehr deutliche Gefäßerweiterung schon nach intraarterieller Injektion von $^1/_2$—1 ccm genannter Präparate nachweisen.

3. Mittels onkometrischer Methoden am Bein, Darm und der Niere von Katzen und Kaninchen durchgeführte Versuche zeigen, daß nach intraarterieller Injektion an allen drei Organen die jodhaltigen Kontrastpräparate auffallende Gefäßerweiterungen erzeugen, die auf der Wirkung des jodhaltigen Gesamtmoleküls beruhen.

4. Die Stärke der Gefäßerweiterung durch 1 ccm einer 40%igen Abrodillösung intraarteriell an der isolierten Extremität eines Hundes langsam injiziert, entspricht ungefähr 0,1 γ Acetylcholin, falls die Gefäße gut tonisiert sind, doch ist die Dauer der Jodwirkung bedeutend länger als die der Acetylcholinwirkung.

5. Es besteht eine weitgehende Abhängigkeit der Stärke der Gefäßerweiterung durch genannte Jodverbindungen vom Tonus der Gefäße; nur tonisierte Gefäße sprechen mit Erweiterung an. Doch sind die untersuchten Jodverbindungen nicht imstande, die gefäßverengernde Wirkung des Pituitrins oder der Adrenalinkörper bei mittleren Gaben (Adrenalin 0,01 mg, Sympatol 0,1—0,2 mg, Pituitrin $^1/_4$ Voegtlin-Einheit) aufzuheben.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Die Bedeutung des Stickstoffmonoxyds bei der Vergiftung durch nitrose Gase.

Von

Dr. med. **Gerhard Pflesser.**

(Marineoberstabsarzt, kommandiert zum Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. VII. 1935.)

Das Bild der Vergiftung durch nitrose Gase ist keineswegs einheitlich. Vielmehr finden wir hierbei recht verschiedene, zum Teil sich fast widersprechende Formen.

Nach der Kasuistik menschlicher Vergiftungen und den Beobachtungen im Tierversuch unterscheidet man folgende vier Vergiftungsarten:

1. Reizgastypus. Anfänglich mehr oder weniger starke lokale Reizerscheinungen, dann mehrstündige Latenzzeit ohne besondere Störungen des Wohlbefindens, endlich zunehmende Atemnot und Cyanose. Tod durch Lungenödem in 1—2 Tagen. Seltener: sofortiger Beginn des Lungenödems, Latenzzeit (das „Intervall") stark verkürzt oder fehlend. Tod nach Minuten oder wenigen Stunden.

2. Reversibler Typus. Unmittelbar oder wenige Minuten nach der Einatmung Atemnot, Cyanose, Erbrechen, Schwindel, Benommenheit, Rauschzustände, Ohnmacht, Bewußtlosigkeit, starke Methämoglobinbildung. Kein Lungenödem. Bei Verbleiben in der giftigen Atmosphäre rascher Tod, bei rechtzeitiger Entfernung schnelle und scheinbar vollkommene Erholung

3. Schock-Typus. Fast momentan schwere Erstickungssymptome, Krämpfe, Atemstillstand. Der Tod erfolgt wahrscheinlich durch Unterbrechung des Lungenkreislaufs (Stase in den Blutgefäßen). Diese Form tritt nur selten bei plötzlicher Einatmung höchster Konzentrationen auf.

4. Kombinierter Typus. Sofortige crebrale Erscheinungen, Schwindel, Benommenheit, Taumeln, bei Menschen cyanotische Gesichtsfarbe, dann nach Entfernung aus der Atmosphäre scheinbare Erholung, mehrstündige Latenzzeit ohne Störungen, dann Beginn der Atemnot und anderer Zeichen des Lungenödems, erneute Cyanose. Tod durch Lungenödem, selten Erholung. Vgl. Flury[1].

[1] Verhandl. d. Dtsch. Pharmakol. Ges., 10. Tag; Arch. f. exper. Path. **157**, 104 (1930).

Die Unterschiede im Vergiftungsbild, wie sie in diesen vier Typen zum Ausdruck kommen, werden erklärt durch die jeweils verschiedene qualitative und quantitative Zusammensetzung der nitrosen Gase, die ja stets ein Gemisch aus den verschiedenen Oxydationsstufen des Stickstoffs darstellen. Zu den nitrosen Gasen wird im allgemeinen gerechnet:

1. Stickmonoxyd, NO.
2. Stickdioxyd bzw. sein Polymeres, das Stickstofftetroxyd, $NO_2 \rightleftarrows N_2O_4$.
3. Stickstoffsesquioxyd oder Stickstofftrioxyd, N_2O_3.
4. Stickstoffpentoxyd, N_2O_5.
5. Salpetrige Säure, HNO_2.
6. Salpetersäure, HNO_3.

Das Stickoxyd, NO, ist ein farbloses Gas. Vergiftungen in der Technik nur durch Stickoxyd sind bisher nicht beschrieben worden. Es ist jedoch unbedingt mit der Möglichkeit zu rechnen, daß höhere Oxydationsstufen des Stickstoffs an organischem Material zu Stickoxyd reduziert und als solches eingeatmet werden können. Entsprechende Beobachtungen über Reduktion von Stickdioxyd zu Stickoxyd an aktiver Kohle liegen aus dem Weltkriege vor.

Im allgemeinen wird in der älteren Literatur, K. B. Lehmann und Hasegawa[2], Belky[3], Riegel[4] und Kobert[5] dem Stickoxyd keine oder nur untergeordnete toxikologische Bedeutung beigemessen. Nach vielfach verbreiteter Ansicht hat es die Eigenschaft, beim Zusammentreffen mit dem Sauerstoff der Luft sich sehr rasch weiter zu oxydieren. Schon nach Sekunden soll demnach in der Luft Stickoxyd praktisch nicht mehr vorhanden sein. Nach Bodenstein[6] jedoch vollzieht sich dieser Vorgang nicht momentan. Vielmehr ist je nach den Umständen (Konzentrationen, Sauerstoffüberschuß, Temperatur usw.) mit mehr oder weniger Zeit für den Oxydationsvorgang zu rechnen. Hieraus ist zu folgern, daß auch Stickoxyd an der Vergiftung durch nitrose Gase beteiligt sein kann. Nach Pjankow[7] wird bei geringen Konzentrationen Stickoxyd momentan zu Stickstofftrioxyd oxydiert, während die Weiteroxydation des Stickstofftrioxyds zu Stickdioxyd bzw. Stickstofftetroxyd längere Zeit erfordert. Hiernach erscheint das chemische Verhalten des Stickoxyds noch nicht völlig geklärt.

Ein weiterer Bestandteil der nitrosen Gase, und zwar der hauptsächlichste, ist das Stickdioxyd, NO_2, ein braunes Gas bzw. sein Polymeres, das Stickstofftetroxyd, N_2O_4. Zwischen beiden besteht ein Gleichgewichtsverhältnis:

$$N_2O_4 \rightleftarrows 2\,NO_2,$$

[2] Arch. Hyg. **77**, 323 (1913). — [3] Virch. Arch. **106** (1886). — [4] Handb. d. Gesundheitspflege an Bord von Kriegsschiffen, 3. Kap., S. 411ff. — [5] Lehrb. d. Intoxikationen **2**, 41 (1906). — [6] Z. f. Elektrochem. **24**, 183 (1918). — [7] Zitiert nach Chem. Zentralbl. **1934**, I, S. 1934.

dessen Lage durch die jeweilige Temperatur bestimmt ist. Bei Körpertemperatur stellt sich das Gleichgewicht auf annähernd 30% Dioxyd und 70% Tetroxyd ein; vgl. Henderson-Haggard[8].

Ferner kommt in den nitrosen Gasen noch das Stickstofftrioxyd oder Stickstoffsesquioxyd, N_2O_3, vor. Dieses steht im Gleichgewicht mit NO und NO_2

$$N_2O_3 \rightleftarrows NO + NO_2.$$

Sein Anteil in den nitrosen Gasen ist aber nach den bisherigen Ansichten unwesentlich. Im Gegensatz zu dieser allgemeinen Ansicht steht die schon erwähnte Beobachtung von Pjankow[7], nach der bei geringen Konzentrationen das momentan entstehende Stickstofftrioxyd längere Zeit für die Weiteroxydation benötigt.

Stickstoffpentoxyd, N_2O_5, spielt normalerweise in den nitrosen Gasen keine Rolle.

Durch die Luftfeuchtigkeit bildet sich aus Stickdioxyd salpetrige Säure und Salpetersäure, die demnach in Form von Nebeltröpfchen immer in den nitrosen Gasen anzutreffen sind. Der jeweils verschiedene quantitative Anteil der einzelnen Stickoxyde in dem Gasgemisch bedingt die Verschiedenheiten der eingangs beschriebenen vier Vergiftungstypen.

In der Praxis wiegt der Reizgastypus unbedingt vor, er erinnert außerordentlich an Phosgenvergiftung. Diese Vergiftungsform soll auf das Überwiegen des Stickdioxyds im Gasgemisch zurückzuführen sein. Beim Menschen sind hierbei folgende Beobachtungen gemacht worden:

Beim Einatmen nitroser Gase zunächst mehr oder weniger starker Reiz in den Atemwegen, auch Augentränen. Ich persönlich habe bei Selbstversuchen immer ein dumpfes Schmerzgefühl in der Gegend der Luftröhre gehabt. Nach Verlassen der Giftgasatmosphäre verschwinden im allgemeinen die subjektiven Beschwerden sehr rasch. Je nach Konzentration und individueller Empfindlichkeit kann es nach Stunden völligen Wohlbefindens zu schwerer Erkrankung kommen. Es setzt oft unvermittelt starke Atemnot ein und man erhält schließlich das Bild eines toxischen Lungenödems mit allen seinen Folgen.

Flury[9] bezieht die Erscheinungen des sogenannten reversiblen Typus auf mehr oder weniger große Beimengungen von Stickoxyd in den nitrosen Gasen. Nach Tierversuchen wird von ihm die Stickoxydvergiftung folgendermaßen charakterisiert: „Blutgift, das das Oxyhämoglobin des Blutes in Methämoglobin überführt, gleichzeitig zentrale Wirkung (Narkose)". Dagegen kommt es im Organismus weder durch Stickoxyd noch durch die übrigen nitrosen Gase zur Bildung von Stickoxydhämoglobin. Dies wurde von Heubner und Meier[10] im Gegensatz zu älteren Angaben von Haldane, Mavrogordato und Macgill[11], Hartridge[12] klargestellt.

---

[8] Noxions Gases **8**, 134 (1927). — [9] Flury-Zernik: Schädliche Gase, S. 157ff. Berlin 1931. — [10] Zbl. f. Gewerbehyg., N. F., **3**, 95 (1926) — [11] J. of Physiol. **21**, 165 (1897). — [12] Ebenda **54**, 253 (1920).

Das Auftreten der „gelben Gase" im täglichen Leben und somit die Vergiftungsmöglichkeiten hierdurch sind mannigfach. Überall, wo mit Salpetersäure gearbeitet wird, also in Laboratorien, in Industrien, die Salpetersäure und Metalle verarbeiten usw., entstehen oft zum Teil enorme dieser äußerst giftigen Gase; in kleineren Betrieben mit ungenügenden Entlüftungseinrichtungen kommt es daher relativ häufig zu mehr oder weniger schweren Vergiftungen. Selbst das einfache, zufällige Verschütten von Salpetersäure kann üble Folgen haben, vor allem, wenn die verschüttete Säure unsachgemäß aufgenommen wird. Ein Überstreuen mit Sägespänen oder dergleichen organischem Material, wie es aus Unkenntnis manchmal geschieht, kann durch Reduktion zur Entwicklung erheblicher Mengen nitroser Gase führen.

Ganz außerordentlich große Mengen nitroser Gase entwickeln sich beim langsamen Abbrennen oder unvollkommener Explosion von Nitrocellulose, Celluloid, Schießbaumwolle und verwandten Stoffen. In unser aller Erinnerung ist noch das furchtbare Unglück im Krankenhaus zu Cleveland am 15. V. 1929: Es verbrannte damals ein Vorrat von Röntgenfilmen und 126 Nitrosegastote waren zu beklagen.

Seit der Verwendung des sogenannten rauchlosen Pulvers spielt die Gefahr der Nitrosevergiftung auch in der Kriegführung eine erhebliche Rolle.

Riegel[4] hat eine Zusammenstellung von früheren Kriegserfahrungen auf diesem Gebiet gebracht, unter hauptsächlicher Verwertung der Beobachtungen aus dem russisch-japanischen Kriege. Ganz besonders eindrucksvoll sind die Erfahrungen des letzten Krieges. Rund drei Viertel der gesamten Gasverluste der englischen Flotte im Weltkriege waren nach Vedder[13] Vergiftungen durch nitrose Gase.

Bei der deutschen Marine ungefähr dasselbe Bild. Einige Beispiele hierzu aus dem Kriegssanitätsbericht: „Derfflinger" hatte in der Skagerrakschlacht durch 31 Treffer einen Verlust von 155 Toten und 26 Verwundeten; fast drei Viertel davon ging an Gasvergiftung zugrunde. „König" hatte durch Kartuschbrand einen Verlust von 75 Mann Nitrosegasvergifteten. An der Doggerbank 1915 verursachte auf einem Schiff ein 34-cm-Treffer einen Verlust von 128 Mann, ein Viertel davon Gasvergiftete.

Aus diesen Beispielen geht die außerordentliche Häufigkeit und Schwere der Nitrosevergiftungen hervor. Diese Tatsache, ferner die Unklarheit, die dem Vergiftungsbild zum Teil anhaftet, und schließlich das Fehlen vergleichbarer Zahlenangaben über die Giftigkeit des Stickoxyds war die Veranlassung für meine Untersuchungen.

Für die Untersuchungen wurde eine besondere Strömungsapparatur zusammengestellt, im Prinzip ähnlich den Apparaturen, wie sie im Kriege von Flury und Gattner und später von W. Wirth[14] für solche Zwecke verwandt wurden.

[13] Medical Aspects of Chemical Warfare, S. 286. Baltimore 1925. — [14] Arch. f. exper. Path. **157** (1930).

Versuchsanordnung in schematischer Darstellung.

Vgl. hierzu Abb. 1.

In einen dickwandigen Erlenmeyer-Kolben (*a*) wird Natriumnitrit gebracht mit der doppelten Menge Aqua dest. überschichtet und diesem Gemisch durch einen Tropftrichter konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Die sich entwickelnden

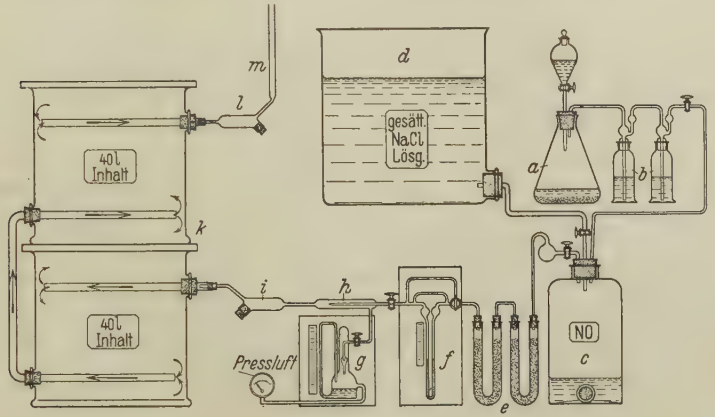


Abb. 1.

nitrosen Gase werden durch 2 Gaswaschflaschen (*b*) mit konzentrierter Schwefelsäure geleitet, in denen die höheren Stickoxyde absorbiert werden, so daß nur das reine NO übrigbleibt. Dieses wird in einer Vorratsflasche (*c*) über gesättigter Kochsalzlösung aufbewahrt und kann von dort aus durch Gefälle aus dem Kochsalztank (*d*) herausgedrückt werden. Es wird dann durch 2 U-Röhrchen (*e*) geleitet, die mit Kaliumhydroxyd bzw. Calciumchlorid gefüllt sind und in denen die letzten Spuren der höheren Stickoxyde chemisch gebunden bzw. das NO getrocknet wird. Weiter strömt das NO durch einen Kapillar-Strömungsmesser (*f*) nach Riesenfeld (Kapometer) und mündet schließlich in eine Düse (*h*), siehe auch Abb. 3, wo sich das NO mit der Preßluft mischen kann, die durch einen zweiten Stutzen in die Düse eingeleitet wird. Die Strömungsgeschwindigkeit der Luft wird in einem Spezial-quecksilberströmungsmesser für hohe Strömungsgeschwindigkeiten (*g*) reguliert. Das NO-Luftgemisch, das beliebig konzentriert werden kann, tritt jetzt unmittelbar von der Düse in den ersten Tierversuchsraum (*i*) (siehe auch Abb. 2), der so geformt ist, daß das Versuchstier, weiße Maus, eben darin Platz hat. Durch Stromlinienführung wird vermieden, daß sich stag-

Abb. 2.

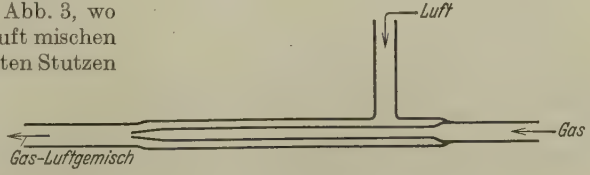


Abb. 3.

nierende Wirbel bilden, in denen eine vorzeitige Oxydation des NO-Luftgemisches stattfinden könnte. Aus dem ersten Versuchsraum geht das Gemisch durch ein Mischaggregat von 80 Liter Inhalt (*k*), in dem eine weitgehende Oxydation des NO zu höheren Oxydationsstufen, hauptsächlich NO_2, stattfindet. Diese nitrosen Gase gehen in den zweiten Versuchsraum (*l*) und von da aus durch das Rohr (*m*) in den Abzug.

Prüfung der Anlage.

Wiederholte Prüfungen des Gas-Luftgemisches in den beiden Tierversuchsräumen durch feuchtes Jodkaliumstärkepapier ergab im ersten Versuchsraum niemals eine Bläuung des Papiers, selbst bei NO-Konzentrationen bis zu 3 Vol.%, sofern allerdings die Strömung mindestens 400 Liter pro Stunde betrug. Bei geringeren Strömungsgeschwindigkeiten wurde leichte Bläuung nach Minuten beobachtet. Im zweiten Versuchsraum trat die Blaufärbung stets momentan und intensiv ein. Erheblich empfindlicher als das Jodkaliumstärkepapier ist die Prüfung des Gasluftstroms mit einer Jodkaliumstärkelösung. Die Prüfung wurde dabei in der Weise vorgenommen, daß ein Teil des Stromes abgezweigt und durch eine Waschflasche geleitet wurde mit der Füllung: 20 ccm 4%ige Jodkaliumlösung und 3 ccm 0,5%ige Stärkelösung.

Die Prüfung des NO-Vorrats ergab bei ständiger Kontrolle stets ein über 99%iges Gas, da nach den Erfahrungen von W. Wirth[14] eine luftfreie, mit Gas gesättigte Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit verwandt wurde.

Das für die Versuche Verwendung findende Gasgemisch wurde fortlaufend durch quantitative Analysen kontrolliert. Hierzu wurden die nitrosen Gase in besonderen Gaspipetten entnommen, mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und jodometrisch bestimmt; vgl. W. Wirth[14]. Es ergab sich dabei ein durchschnittlicher Verlust von 4% gegenüber der Dosierung.

Beispiel: Es wurden dosiert: NO 10 Liter pro Stunde, Luft 500 Liter pro Stunde, das Gemisch mußte demnach 2%ig sein. Vier Analysen, in Abständen von 10 Minuten hintereinander entnommen, ergaben die Werte: 1,92, 1,89, 1,95 und 1,93%, im Durchschnitt also 1,92%, d. h. ein Verlust von 4% gegenüber der Dosierung.

Dieser Verlust blieb immer ungefähr konstant auch bei Wechsel der Konzentration oder der Strömungsgeschwindigkeit. Der Verlust ist zu erklären durch Absorption an den Wänden und geringste Undichtigkeiten in der Apparatur. Alle im Text und in Tabellen angegebenen Konzentrationen sind durch Analysen belegt. Es handelt sich stets bei den Prozentangaben um Volumprozent. Zur Umrechnung in Gewichtsanteile sei bemerkt, daß 1 Vol.% Stickoxyd etwa 12 mg pro Liter entsprechen.

Tierversuche.

Zu den Tierversuchen wurden ausschließlich weiße Mäuse verwandt. Bei allen Parallelversuchen zum direkten Vergleich der Stickoxyd- und Stickdioxydwirkung wurden Tiere gleichen Geschlechts und Gewichts ausgewählt.

In einer Reihe von Vorversuchen, die in den Tabellen nicht mit aufgeführt sind, wurde eine Strömungsgeschwindigkeit von 1000 Liter pro Stunde als die günstigste festgestellt. Das Mischaggregat braucht bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 1000 Liter pro Stunde etwa 5 Minuten zur Erneuerung seines Inhalts (wobei stagnierende Wirbel absichtlich unberücksichtigt bleiben). Diese Zeit gewährleistet eine praktisch restlose Oxydation des NO zu höheren Oxydationsstufen.

Vor jedem Versuch und bei jeder Konzentrationsänderung wurde die Apparatur längere Zeit mit dem betreffenden Gasgemisch durchströmt.

Parallelversuche mit NO und NO_2.

Da Flury[9] Versuche mit Mäusen bei 0,5 Vol.% NO-Konzentration beschrieben hat, wurde mit annähernd derselben, nämlich 0,45 Vol.%, begonnen und allmählich auf 0,12% heruntergegangen. Das Verhalten

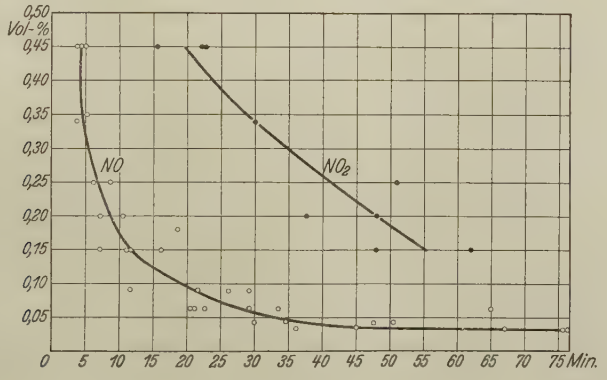


Abb. 4.

der beiden Tiere im Versuch zeigte stets ganz ausgesprochene Verschiedenheiten. Bei dem NO-Tier trat der Tod jedesmal viel früher ein als bei dem NO_2-Tier, und zwar brauchte letzteres im Durchschnitt die 4—5fache Zeit bis zur tödlichen Vergiftung (siehe Abb. 4). Das Tödlichkeitsprodukt $c \cdot t$ würde daher beim Stickdioxyd 4—5mal so groß sein wie beim Stickoxyd. Wenn zum Zeitpunkt des Todes des NO-Tieres die NO_2-Maus aus dem Versuch genommen wurde, so war sie ebenso lebhaft wie andere unbehandelte Tiere, nahm sofort Nahrung zu sich, kurz, es war ihr keinerlei Schädigung anzumerken, auch nach Stunden und Tagen nicht. Spättode wurden nicht beobachtet. Wurde ein solches Tier nach einem Tage getötet und seziert, so war in keinem Falle ausgesprochenes Lungenödem zu finden. Die Lunge zeigte etwas dunklere Färbung als eine normale, bisweilen war eine fleckige Zeichnung angedeutet, sonst war die Lunge im Schnitt gut lufthaltig und bot nichts Besonderes. Diese Fälle habe ich in der Tabelle 1 mit einem eingeklammerten Fragezeichen (?) angemerkt. Also bei der

Tabelle 1. Strömungsgeschwindigkeit 1000 Liter/Stde.

Versuchs-Nr.	Stoff	Konzentration in Vol.%	Versuchstier		Verhalten im Versuch						Verhalten nach Versuch	Nach Versuch getötet	Obduktionsbefund
			Gewicht in g	Geschlecht	Cyanose	Krämpfe	Bauch- oder Seitenlage	Reflexe ∅	Tod	Aus Versuch			
1 a	NO	0,45	17,0	♀	3½	4½	4½	4½	5′	5′	—	—	Methämoglobin +
1 b	NO_2	0,45	17,0	♀	12½	20½	19′	20½	22′	22′	—	—	Lungenödem
2 a	NO	0,45	17,5	♂	3′	4′	4′	?	4½	4½	—	—	Methämoglobin +
2 b	NO_2	0,45	17,5	♂	13′	13½	14½	14½	15½	15½	—	—	Lungenödem
3 a	NO	0,45	20,0	♂	3′	3½	4′	?	4½	4½	—	—	Methämoglobin ?
3 b	NO_2	0,45	20,5	♂	?	21′	21½	21½	22½	22½	—	—	Lungenödem
4 a	NO	0,35	17,0	♂	14′	4½	5′	5′	5′	5′	—	—	Methämoglobin +
4 b	NO_2	0,35	17,0	♂	—	—	—	—	—	5′	o. b. B.	—	—
5 a	NO	0,34	20,0	♂	2½	3′	3′	3′	3½	3½	—	—	Methämoglobin ?
5 b	NO_2	0,34	20,0	♂	10′	—	29′	29′	30′	30′	—	—	Lungenödem
6 a	NO	0,25	20,0	♂	6′	7½	7½	?	8½	8½	—	—	Methämoglobin +
6 b	NO_2	0,25	20,0	♂	?	—	—	—	—	60′	o. b. B.	—	—
7 a	NO	0,25	20,0	♂	3′	5′	5′	5′	6′	6′	—	—	Methämoglobin +
7 b	NO_2	0,25	20,0	♂	—	—	49′	49′	51′	51′	—	—	Lungenödem
8 a	NO	0,2	20,0	♂	3½	9′	9¼	9½	10¼	10¼	—	—	Methämoglobin +
8 b	NO_2	0,2	20,0	♂	18′	—	37½	37½	37½	37½	—	—	Lungenödem
9 a	NO	0,2	20,0	♀	4′	6′	6′	6½	7′	7′	—	—	Methämoglobin +
9 b	NO_2	0,2	20,0	♀	?	48′	48′	48′	48′	48′	—	—	Lungenödem
10 a	NO	0,18	18,0	♀	10′	—	18′	18′	18½	18½	—	—	Methämoglobin +
10 b	NO_2	0,18	18,0	♀	12′	—	—	—	—	18½	o. b. B.	1 Tag	Lungenödem (?)
11 a	NO	0,15	19,0	♀	6′	10′	10′	10′	11′	11′	—	—	Methämoglobin +
11 b	NO_2	0,15	19,0	♀	26′	—	34′	45′	48′	48′	—	—	Lungenödem
12 a	NO	0,15	21,5	♀	10′	15′	15′	?	16′	16′	—	—	Methämoglobin +
12 b	NO_2	0,15	21,0	♀	—	—	—	—	—	16′	o. b. B.	—	—
13 a	NO	0,15	23,0	♂	6½	11′	11′	?	11½	11½	—	—	Methämoglobin +
13 b	NO_2	0,15	23,0	♂	34′	—	—	—	—	60′	o. b. B.	1 Tag	Lungenödem
14 a	NO	0,15	17,0	♀	5′	6½	6½	?	7′	7′	—	—	Methämoglobin +
14 b	NO_2	0,15	17,0	♀	45′	45	60	60′	62′	62′	—	—	Lungenödem
15 a	NO	0,15	21,0	♂	8′	—	10	10	—	11′	erholt sich rasch	—	—
15 b	NO_2	0,15	21,0	♂	11′	—	—	—	—	11′	o. b. B.	—	—
16 a	NO	0,12	20,0	♂	11′	—	14½	16½	17′	17′	—	—	Methämoglobin +
16 b	NO_2	0,12	20,0	♂	?	—	—	—	—	120′	o. b. B.	1 Tag	Lungenödem (?)

Dosis, bei der das NO-Tier im Versuch stirbt, zeigt das NO_2-Tier so gut wie keine Schädigung.

Abgesehen von dem Zeitpunkt des akuten Todes im Versuch fanden sich noch andere auffällige Unterschiede.

NO-Maus.

Die Stickoxydvergiftung zeigte folgendes Bild: Das Tier verhält sich nach dem Einsetzen meist ruhig, gelegentlich werden anfänglich Fluchtversuche beobachtet, die aber Kontrolltiere im reinen Luftstrom auch zeigten. Dann fällt alsbald eine merkwürdige Erscheinung auf. Die rosig leuchtenden Augen nehmen zusehends eine bläuliche und weiterhin dunkelblau-violette bis schwarze Färbung an, auch Schnauze und Schwanz werden bläulich, während Pfoten und Ohren weiß werden. Ziemlich unvermittelt treten leichte Krämpfe auf, pralle Bauch- oder Seitenlage, rasch danach Tod. Das Auftreten dieser Erscheinungen ist zeitlich verschieden je nach Konzentration. Unmittelbar nach dem Tode, in Einzelfällen bereits noch im Versuch, trübt sich die Hornhaut der Augen und wird schließlich ganz weiß.

Wird ein schon deutlich geschädigtes Tier mit ausgesprochener blauer Cyanose vor dem Auftreten von Krämpfen aus dem Versuch genommen, so erholt es sich sehr rasch an der frischen Luft; ebenso schnell, wie sich die Blaufärbung der Augen entwickelte, kehrt die normale Farbe wieder. Nimmt man die Tiere erst nach dem Auftreten von Krämpfen aus dem Versuch, so gehen sämtliche Tiere zugrunde.

Die Sektion ergab in keinem Falle bei makroskopischer Betrachtung Lungenschädigungen, dagegen war das Blut stets auffallend dunkelschokoladenbraun und dickflüssig. Nach Möglichkeit wurde das Blut spektroskopisch untersucht. In allen Fällen zeigten sich hierbei die charakteristischen Absorptionsstreifen des Methämoglobins.

Bei einer Konzentration von 0,45% starben die Tiere nach 4—5 Minuten. Je geringer die Konzentration, um so später traten die verschiedenen Symptome auf.

Tabelle 2 bringt Versuche mit Stickoxydkonzentrationen von 0,088 bis zu 0,024 Vol.%. Bei einer Konzentration von 0,035% an aufwärts starben alle Tiere während der Einwirkung des Gasgemisches; bei 0,032% starb noch die Hälfte, bei 0,031% und geringer blieben alle Tiere am Leben, obwohl sie bis zu 8 Stunden im Strömungsversuch waren. Sie boten in und nach dem Versuch keine der sonst beobachteten Symptome und unterschieden sich in nichts von den Kontrolltieren im reinen Luftstrom, es sei denn, daß die Augenfarbe eine Spur dunkler war als beim Kontrolltier. Tiere, die sofort nach Versuch getötet wurden, hatten etwas dunklere Blutfarbe als normal, doch ließ sich Methämoglobin im Blute hier nicht mehr spektroskopisch nachweisen (die übliche spektroskopische Untersuchung zeigt Methämoglobin mit Sicherheit erst von 25% und darüber

Tabelle 2. Strömungsgeschwindigkeit 1000 Liter/Stde.

Versuchs-Nr.	Stoff	Konzentration in Vol.%	Versuchstier		Verhalten im Versuch						Nach Versuch getötet	Obduktionsbefund
			Gewicht in g	Geschlecht	Cyanose	Krämpfe	Pralle Bauch- oder Seitenlage	Reflexe ∅	Tod	Aus Versuch		
17	NO	0,088	21,0	♂	12′	16′	16′	18′	21½	21½	—	In allen Fällen (Vers. Nr. 17—35) der gleiche Befund: Keine Spur von Lungenödem, Blut tiefdunkel = schokoladenbraun; im Blut Methämoglobin spektroskopisch nachweisbar, soweit die zu gewinnende Blutmenge für die Untersuchung ausreichte
18	NO	0,088	21,0	♀	9½	18′	19½	19½	26′	26′	—	
19	NO	0,088	21,0	♂	9′	9½	9½	?	11½	11½	—	
20	NO	0,088	21,0	♀	8′	19′	19′	19′	29′	29′	—	
21	NO	0,063	21,0	♀	18′	—	54′	54′	65′	65′	—	
22	NO	0,063	22,0	♂	21′	22′	22′	22′	33½	33½	—	
23	NO	0,062	20,0	♂	15′	25′	25′	25′	29′	29′	—	
24	NO	0,062	20,0	♀	11′	20′	20′	?	22½	22½	—	
25	NO	0,062	20,0	♂	10′	18′	18½	18½	21′	21′	—	
26	NO	0,062	20,0	♀	13′	16′	16′	19½	20½	20½	—	
27	NO	0,044	20,0	♀	28′	46′	46′	48′	50½	50½	—	
28	NO	0,044	18,0	♀	15′	23 + 26	26′	27′	29½	29½	—	
29	NO	0,044	21,0	♂	21′	30	30′	33′	34½	34½	—	
30	NO	0,044	21,0	♂	27′	42½	42½	45′	47½	47½	—	
31	NO	0,035	21,0	♂	34′	—	41′	41′	45′	45′	—	
32	NO	0,035	21,0	♂	20′	—	34′	34′	36′	36′	—	
33	NO	0,033	21,0	♀	22′	57′	57′	65′	67′	67′	—	
34	NO	0,032	22,0	♀	65(?)	74′	74′	74′	76′	76′	—	
35	NO	0,032	18,0	♀	70′	75′	75′	?	76′	76′	—	
36	NO	0,032	25,0	♂	27′	—	—	—	—	240	1 Tag	o. b. B.
37	NO	0,032	21,0	♂	70′	—	—	—	—	360	—	
38	NO	0,031	21,0	♀	45′	—	—	—	—	360	—	
39	NO	0,029	21,0	♂	?	—	—	—	—	300	—	—
40	NO	0,029	21,0	♂	30′	—	—	—	—	300	—	—
41	NO	0,025	23,0	♀	?	—	—	—	—	300	sofort	Blut etwas dunkel, sonst o. B.
42	NO	0,025	23,5	♂	?	—	—	—	—	300	—	—
43	NO	0,025	22,0	♂	?	—	—	—	—	480	sofort	Blut etwas dunkel, sonst o. B.
44	NO	0,025	21,5	♀	?	—	—	—	—	480	—	—
45	NO	0,024	20,0	♂	?	—	—	—	—	480	—	—
46	NO	0,024	20,0	♀	?	—	—	—	—	480	—	—
47	Luft	—	20,0	♀	?	—	—	—	—	480	—	—
48	Luft	—	19,0	♂	?	—	—	—	—	480	—	—

an). Für weiße Mäuse beträgt somit die Stickoxydkonzentration, die ohne nachweisbare Schädigung eben noch vertragen wird, 0,03 Vol.%, d. h. etwa 360 mg pro Kubikmeter.

NO_2-Maus.

Im Gegensatz zum Stickoxyd gibt die Stickdioxydvergiftung ein wesentlich anderes Bild. Das Tier ist von Anfang an recht unruhig und fühlt sich offensichtlich nicht behaglich, blinzelt, kneift die Augen zu, besonders in höheren Konzentrationen. Zu dem Zeitpunkt, wo die NO-Maus stirbt, zeigt die NO_2-Maus noch keinerlei Symptome außer dem schon erwähnten Blinzeln und allgemeinem Unbehagen (anscheinend Reizwirkung). Sehr viel später erst beginnt sich bei diesem Tier Cyanose zu zeigen, die aber nicht wie beim NO-Tier ausgesprochen blaue Farbtöne aufweist, sondern mehr braune. Die anfängliche Unruhe macht einer Apathie Platz, das Tier ist teilnahmslos, es treten auch Krämpfe auf, doch mit geringerer Regelmäßigkeit als beim NO. Oft fällt das Tier aus seiner verschlafenen Haltung einfach in Seitenlage. Gelegentlich Opisthotonus, namentlich in höheren Konzentrationen. Weiter zeigt sich bald eine ausgesprochene Dyspnoe, deren zeitliches Auftreten, ebenso wie das der Krämpfe und Seitenlage beim Stickdioxyd große individuelle Verschiedenheiten aufweist. Schließlich erfolgt Atemstillstand. Oft tritt während oder kurz nach dem Tode rosig gefärbter Schaum vor das Maul. Die Sektion der im Versuch gestorbenen Tiere ergab durchweg ein massives Ödem der ganzen Lunge. Lufthaltige Partien waren makroskopisch in der Lunge kaum noch zu entdecken. Das Blut unterschied sich in der Farbe erheblich von der NO-Vergiftung. Es war zwar auch dickflüssig und auffallend dunkel, aber keineswegs schokoladenbraun, sondern tiefrot. Die spektroskopische Untersuchung erbrachte in keinem Falle den sicheren Nachweis von Methämoglobin. Pathologisch-anatomisch brachte die Sektion weiter nichts Besonderes.

Die Tiere sterben also im NO_2-Versuch an einem akuten toxischen Lungenödem. Bei vorzeitiger Herausnahme aus dem Versuch waren die Tiere in den ersten Stunden weniger lebhaft als gesunde, saßen oft mit aufgeplustertem Fell in einer Ecke, nahmen aber von Zeit zu Zeit Nahrung zu sich. Nach einigen Stunden kehrte die gewohnte Munterkeit wieder. Keines dieser Tiere starb nach dem Strömungsversuch an Lungenödem. Ein Tier, das 60 Minuten lang einer Konzentration von 0,15 Vol.% ausgesetzt wurde, zeigte bei der Tötung nach 24 Stunden diffuses Lungenödem. Die Konzentration von 0,12% wurde in zweistündigem Versuch überlebt, und bei der Tötung nach 24 Stunden wurde kein Lungenödem mehr gefunden.

Besprechung der Versuche.

Mit Hilfe der vorliegenden Versuchsanordnung war es möglich, an Tieren eine nahezu reine Stickoxyd- und Stickdioxydvergiftung hervorzurufen. Dies war notwendig zur Klärung des Nitroseproblems. Es hat

sich dabei die Auffassung bestätigt, daß die Stickoxyd- und die Stickdioxydvergiftung von grundsätzlich verschiedener Wesensart sind.

Bei Einatmung von Stickoxyd wurde an Mäusen beobachtet: blaue Cyanose, starke Methämoglobinbildung und zentrale Erscheinungen, dagegen keine makroskopisch nachweisbaren Lungenschädigungen, insbesondere kein Lungenödem.

Bei Stickdioxydvergiftung: stets Lungenödem, dagegen keine spektroskopisch nachweisbare Methämoglobinbildung.

Die Mindestkonzentrationen, bei denen in meinen Versuchen die Tiere während der Einwirkung ad exitum kamen, betrugen:

für Stickoxyd 0,032 Vol.%
„ Stickdioxyd 0,15 „

Bei gleichen Konzentrationen und unter sonst gleichen Bedingungen starb die Stickoxyd-Maus bereits innerhalb ein Viertel der Zeit gegenüber der Stickdioxyd-Maus.

Das Tödlichkeitsprodukt aus Konzentration mal Zeit, wie es von Haber und Flury[15] für die Charakterisierung der Giftigkeit von Gasen eingeführt wurde, ist bei Stickdioxyd innerhalb der geprüften Konzentrationen etwa 4—5mal größer als bei Stickoxyd. Bei dieser Betrachtungsweise sind die molaren Konzentrationen (Vol.%) zugrunde gelegt.

Konzentrationen:

für Stickoxyd von 0,03 Vol.% und weniger
„ Stickdioxyd „ 0,12 „ „ „

wurden von Mäusen bis zu 8 Stunden ohne nachweisbare akute Schädigung bzw. Nachwirkungen ertragen.

Zum Vergleich meiner an Mäusen ermittelten Zahlen seien einige Befunde mitgeteilt, die von W. Wirth[14] an Katzen bei der Einwirkung nitroser Gase erhoben wurden. Bei einer Einwirkungszeit von 1 bis $1^1/_2$ Stunden trat während der Durchströmung der akute Tod einzelner Tiere schon ab 0,043—0,049 Vol.% ein. Sämtliche Tiere starben ab 0,065—0,074 Vol.%. Hieraus ergibt sich, daß die Katze gegenüber Stickdioxyd empfindlicher ist als die Maus.

Die Feststellung über den Charakter der Giftwirkung von Stickoxyd und Stickdioxyd gestatten eine klare Deutung der verschiedenen Typen der Vergiftung durch nitrose Gase. Der Reizgastypus stellt die Vergiftung bei Überwiegen von Stickdioxyd dar, der reversible Typus die Vergiftung bei Überwiegen von Stickoxyd, während der kombinierte Typus eine Mischform dieser beiden ersten Typen ist. Bei diesem kombinierten Typus wird offenbar durch die zunächst angreifende Stickoxydvergiftung eine Schädigung gesetzt, infolge derer das später auftretende, durch Stickdioxyd bedingte Lungenödem fast regelmäßig tödlich verläuft. Dieser kombinierte

[15] Z. f. d. ges. exper. Med. **13**, 1 (1923).

Typus ist der weitaus häufigste. Die Prognose bei Nitrosevergiftung ist daher ernst. Der Schocktypus, der durch Einatmung höchster Konzentrationen bedingt ist, stellt keinen Sonderfall für die Nitrosevergiftung dar, sondern tritt auch bei Einatmung anderer aggressiver Gase, wie z. B. Phosgen, Chlorpikrin usw. auf.

Zusammenfassung.

Der Mechanismus der Vergiftung durch nitrose Gase wurde einer erneuten Prüfung unterzogen. Dabei wurde die Wirkung von Stickoxyd (NO) im Vergleich zum Stickdioxyd (NO_2) an weißen Mäusen geprüft. Hierzu diente eine Strömungsapparatur, bei der konstant bleibende Konzentrationen auf die Tiere zur Einwirkung kamen. Die Konzentrationen wurden durch Analysen laufend kontrolliert.

Im Gegensatz zur allgemeinen Ansicht war es mit Hilfe besonderer Versuchsanordnung möglich, Luftgemische mit nahezu nicht oxydiertem Stickoxyd auf Tiere einwirken zu lassen.

Hierbei ergab sich, daß derartige Stickoxyd-Luftgemische wesentlich giftiger sind als Luftgemische mit anderen nitrosen Gasen gleicher Konzentration. Die Konzentration, die von einer weißen Maus ohne erkennbare Schädigung gerade noch vertragen wird, beträgt bei Stickoxyd 0,03 Vol.% und bei Stickdioxyd 0,12 Vol.%. Stickoxyd ist demnach etwa viermal giftiger als Stickdioxyd.

In Übereinstimmung mit den Befunden von Flury ergaben sich bei der Einwirkung von Stickoxyd gegenüber von Stickdioxyd gänzlich verschiedene Vergiftungsbilder. Bei der Stickoxydvergiftung stehen zentrale Symptome und Methämoglobinbildung im Vordergrund. Bei Stickdioxyd (Nitrose): Reizgassymptome, Lungenödem, Hierbei konnte Methämoglobin im Blute spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Durch diese experimentellen Feststellungen finden die wechselnden Vergiftungsbilder der Nitrosevergiftung eine befriedigende Erklärung.

Die Auffassung von Lehmann und Hasegawa[2], nach der die nitrosen Gase von der Lunge aus wie eine äquimolekulare Mischung von Salpetersäure und salpetriger Säure wirken, muß nach diesen Versuchen erweitert werden.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Flury meinen ergebensten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Ratschläge.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Wirth danke ich besonders für die liebenswürdige Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Experimentelle Studien zur Behandlung der Vergiftung durch Blausäure-Einatmung*.

Von

Wolfgang Wirth.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 3. VII. 1935.)

Die moderne Geschichte der Blausäure beginnt mit ihrer ersten Herstellung durch Scheele[1] (1782). Mehrere Jahre später wurde durch Schrader[2] (1803) und durch v. Ittner[3] (1809) auf ihre hohe Giftigkeit hingewiesen. Etwa um dieselbe Zeit setzten auch bereits Versuche zu einer rationellen Behandlung der Blausäurevergiftung ein.

Ein weiterer Zeitabschnitt in ihrer Geschichte beginnt mit der technischen Verwendung der gasförmigen Blausäure.

Durch Cocquillet und Morse[4] (1887) wurde die hohe Giftwirkung der Blausäure wohl zum ersten Male für die Zwecke des Pflanzenschutzes zu Baumbegasungen in Kalifornien ausgenutzt. Während des Krieges fand die Blausäure als Schädlingsbekämpfungsmittel auch in Deutschland Eingang, vor allem im Pflanzenschutz, bei der Bekämpfung von Vorratsschädlingen und von Ungeziefer[5]. Durch den Ausbau dieser Verfahren werden jetzt allein in Deutschland dem Volksvermögen jährlich viele Millionenwerte erhalten. In der Schädlingsbekämpfung handelt es sich um die Einwirkung der Blausäure als Gas auf tierische Schädlinge. Wenn auch hierbei die Zahl der tödlichen Unglücksfälle durch Einatmung von Blausäure, gemessen an dem hohen Verbrauch, relativ gering ist, so hat doch heute die Behandlung der Vergiftung durch Einatmung von Blausäure hohes medizinisches Interesse. Trotzdem beschäftigen sich bis in die neueste Zeit — wohl auch wegen größerer versuchstechnischer Schwierigkeiten — nur auffallend wenige Arbeiten mit der Behandlung gerade dieser wichtigsten Vergiftungsart.

---

* Mit Unterstützung des Reichs-Arbeitsministeriums.

[1] Phys. u. Chem. Werke, herausgegeben von S. F. Hembstädt, Berlin 1793. S. 321ff. — [2] J. Pharm. **11**, 259 (1803). — [3] Beitr. z. Geschichte der Blausäure. Freiburg u. Konstanz, 1809. — [4] Zitiert nach Woodworth, C. W.: School of Fumigation, Pomona (Kalifornien) 1915, S. 9. — [5] Vgl. Flury-Zernik: Schädliche Gase. Berlin 1931. S. 534; Peters, G.: Blausäure zur Schädlingsbekämpfung. Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge, N. F., Heft 20 (1933); Frickhinger: Gase in der Schädlingsbekämpfung, Flugschr. der deutschen Gesellschaft f. angew. Entomol. Nr. 13 (1933); Lentz, O. u. L. Gassner: Schädlingsbekämpfung mit hochgiftigen Stoffen. Heft 1: Blausäure. Berlin 1934.

Im Rahmen anderer Untersuchungen über giftige Gase habe ich daher die Methoden zur Behandlung der Vergiftung durch Blausäureeinatmung an Warmblütern systematisch geprüft. Um den Mechanismus der Entgiftung näher zu untersuchen, wurden weiterhin systematische Untersuchungen an isolierten Froschherzen ausgeführt. Schließlich wurden Versuche über die Beeinflussung der durch Blausäurevergiftung hervorgerufenen Störungen im Säure-Basenhaushalt des Organismus durch verschiedene Behandlungsmethoden vorgenommen.

I. Versuche über die Behandlung der Vergiftung durch Blausäureeinatmung.

Zahlreiche bisher noch nicht als Gegenmittel untersuchte Substanzen, aber auch die wichtigsten von anderen Untersuchern hierzu angegebenen Mittel wurden auf ihre Schutz- bzw. Heilwirkung bei Blausäureeinatmung geprüft.

Bei der Prüfung auf Schutzwirkung, bei der die Behandlung also vor der Blausäureeinatmung erfolgte, wurde festgestellt, inwieweit der Eintritt der Blausäurevergiftungssymptome durch die Behandlung verzögert, abgeschwächt oder verhindert wird.

Hinsichtlich der Heilwirkung, bei der die Behandlung nach der Blausäureeinatmung vorgenommen wurde, ist zwischen Beschleunigung der Erholung und lebensrettender Wirkung zu unterscheiden. Im ersteren Falle wurden die Tiere bis zu einem Grade vergiftet, bei dem auch ohne Behandlung normalerweise die Erholung von selbst wieder eintritt. (Soweit in den folgenden Tabellen nicht anders vermerkt, bis zur Seitenlage und zum Erlöschen des Cornealreflexes.)

Um dagegen die lebensrettende Wirkung von Gegenmitteln zu prüfen, wurden die Tiere bis zu völligem Atemstillstand der Blausäure ausgesetzt, während die Herzaktion noch erhalten sein mußte.

Als Versuchstiere dienten Katzen, Kaninchen, Ratten, Mäuse und Tauben.

Methodik. Die Einatmungsversuche an diesen Tieren wurden in einer für derartige Versuche von mir zusammengestellten Apparatur im sogenannten strömenden Gasgemisch durchgeführt. Hierzu wurde reine, insbesondere von Öl und Staub befreite Luft einer Preßluftanlage entnommen und auf die gewählte Strömungsgeschwindigkeit mit Hilfe einer Luft-Dosierungsvorrichtung eingestellt. Durch diese Vorrichtung konnte der Luftzufluß mit großer Genauigkeit in einem Dosierungsbereich von 100—4000 Liter/Stunde unabhängig von den Druckschwankungen beliebig lange praktisch konstant gehalten werden. Die Luft strömte mit konstanter Geschwindigkeit durch eine Mischkugel, in die aus einem besonderen von mir konstruierten Tropfapparat eine wässerige Blausäurelösung bekannten Gehalts gleichmäßig eintropfte. Der Tropfapparat besteht im wesentlichen aus einem birnenförmigen Glasbehälter, an dessen unterem Ende auswechselbar eine Kapillare angebracht ist. Durch verschieden weite und lange Kapillaren läßt sich die Tropf-

geschwindigkeit der Blausäurelösung beliebig variieren. Einzelheiten vgl. bei Flury und W. Wirth[6].

Die Mischkugel befand sich in einem Ölbad, wodurch die eintropfende Blausäurelösung verdampft werden konnte. Die dem Luftstrom konstant beigemischte Blausäure strömte von hier in den Tierversuchsraum und von da in den Abzug.

Der Tierversuchsraum war ein viereckiger Kasten mit Spiegelglaswänden mit Öffnungen zum Ein- und Abströmen der Gase, zur Entnahme von Analysen und dergleichen. An der Decke befand sich eine Schleuse mit Schieber zum schnellen Einbringen der Tiere und ein elektrisch betriebener Mischflügel. Zu den Versuchen an Katzen und Kaninchen wurde ein derartiger Versuchsraum von 200 Liter, zu denen an Tauben, Mäusen und Ratten ein solcher von 32 Liter Inhalt verwendet.

Die wässerige Blausäurelösung wurde aus flüssiger Blausäure* hergestellt und mit Hilfe der Blausäuretitration nach Liebig mit n/10 $AgNO_3$ eingestellt.

Die Konzentrationen des Blausäureluftgemisches konnten aus dem Verbrauch an Blausäure und der bekannten Strömungsgeschwindigkeit der Luft in mg/cbm berechnet werden. Bei allen Versuchen wurde aber außerdem die Blausäurekonzentration durch Analysenentnahmen aus dem Versuchsraum bestimmt. Zu diesem Zweck Vorlage einer Gaswaschflasche nach Kölliker[7] und Dwilling (Schott-Jena) mit frischer 5%iger Natriumbicarbonatlösung, durch die mit Hilfe eines Aspirators jeweils 3 Liter des blausäurehaltigen Luftgemisches durchgesaugt wurden. Titration der absorbierten Blausäure je nach der erwarteten Konzentration mit n/100 bis n/250 Jodlösung unter Stärkezusatz direkt in der Absorptionsflasche. Die vorgelegte Natriumbicarbonatlösung verbraucht selbst eine geringe Jodmenge, die täglich neu bestimmt und von dem Blausäuretitrationswert abgezogen wurde. 1 ccm n/100 Jod entspricht 0,135 mg HCN.

Aus Raumgründen ist es nicht möglich, die vielen hunderte von Versuchen einzeln aufzuführen. Die Versuchsergebnisse wurden daher bis auf wenige Ausnahmen in Tabellen verkürzt zusammengefaßt.

In diesen Tabellen bedeutet unter Kolonne: „Schutzwirkung“:

++ starke Schutzwirkung (keine oder nur geringe Blausäurevergiftungssymptome, wie Gleichgewichtsstörungen, Erbrechen);
\+ leichte Schutzwirkung (Eintritt der Blausäurevergiftungssymptome deutlich verzögert).
(+) Schutzwirkung fraglich;
0 Schutzwirkung fehlt.

Unter der Kolonne „Heilwirkung“ bedeutet:

\+ lebensrettende Wirkung;
(+) lebensrettende Wirkung fraglich;
0 lebensrettende Wirkung fehlt.
E + Erholung beschleunigt;
E (+) Beschleunigung der Erholung fraglich;
E 0 Beschleunigung der Erholung fehlt.

---

* Flüssige, wasserfreie Blausäure mit einem Stabilisatorzusatz von 0,5% wurde in freundlicher Weise durch die Deutsche Gesellschaft für Schädlingsbekämpfung, Frankfurt a. M. zur Verfügung gestellt.

[6] Arch. Gewerbe-Path. **5**, 1 (1933). (Einzelheiten über die Luft-Dosierungsvorrichtung werden später veröffentlicht.) — [7] Die chem. Fabrik **6**, 299 (1933).

Schwefelgruppe.

1. Natriumthiosulfat.

S. Lang[8] (1894) wies im Harn von Hunden, die mit Kaliumcyanid oder Nitrilen vergiftet worden waren, Rhodanverbindungen nach und deutete dies als Selbstentgiftung im Organismus. Diese Ansicht wird nach neueren Arbeiten im großen ganzen bestätigt, wenn auch neben der Rhodanidbildung noch andere, bisher ungeklärte Entgiftungsprozesse im Organismus stattfinden dürften.

Durch Zufuhr schwefelhaltiger Substanzen versuchte S. Lang[9] den natürlichen Entgiftungsprozeß zu steigern. Besonders geeignet fand er Natriumthiosulfat. In späteren Untersuchungen zeigte sich übereinstimmend, daß die Schwefelverbindung bei Einverleibung vor der Blausäurezufuhr auch gegenüber mehrfachen Blausäuredosen schützen kann, Milanesi[10], Buzzo[11], Combes[12], Forst[13], Calatroni[14], Hug[15], Chen, Rose und Clowes[16], Achard und Binet[17], Hanzlik und Richardson[18], ältere Literatur bei R. Hunt[19]. Nach der Einwirkung von Blausäurepräparaten ist Natriumthiosulfat in der Regel unwirksam.

Versuche von Führer[20] zusammen mit Schankies[21] und von Teichmann und Nagel[22] ergaben, daß Natriumthiosulfat auch Schutzwirkung gegenüber eingeatmeter Blausäure besitzt. Flury und Heubner[23] wiesen aber nach, daß durch Natriumthiosulfat Tiere, die tödliche Blausäuredosen eingeatmet hatten, nicht gerettet werden können.

In Übereinstimmung hiermit ergaben eigene Versuche, die zum Vergleich mit anderen schwefelhaltigen Substanzen angestellt worden waren*, bei Blausäureeinatmung an weißen Mäusen hohe Schutzwirkung durch Natriumthiosulfat; vgl. Tabelle 2.

Über den Mechanismus der Thiosulfatwirkung sind vielfach Überlegungen angestellt worden. S. Lang diskutiert zwei Reaktionsmöglichkeiten, und zwar mit und ohne Beteiligung von Sauerstoff, erstere hält er für wahrscheinlicher: $Na_2S_2O_3 + KCN + O = KCNS + Na_2SO_4$. Von Nyiri[24] wurde in der Tat die leichte Oxydierbarkeit des Thiosulfats im Organismus festgestellt. In letzter Zeit hat demgegenüber K. Lang[25] angegeben, daß der Entgiftungsprozeß ohne Sauerstoffverbrauch vor sich

[8] Arch. f. exper. Path. **34**, 247 (1894). — [9] Ebenda **36**, 75 (1895). — [10] Arch. intern. pharmacodyn. **32**, 156 (1926). — [11] La Prensa méd. argent. **13**, 354 (1926). — [12] Rev. soc. argent. biol. **8**, 442 (1927). — [13] Arch. f. exper. Path. **128**, 1 (1928). — [14] Rev. soc. arg. biol. **9**, 713 (1928). — [15] C. r. Soc. Biol. **111**, 87 (1932). — [16] Proc. soc. exper. biol. and med. **31**, 250 (1933). — [17] C. r. hebd. séances acad. sci. **198**, 222 (1934). — [18] J. americ. med. assoc. **102**, 1740 (1934). — [19] Heffter-Heubner: Handb. f. exper. Pharmakol. **1**, 702 (1923). — [20] Dtsch. med. Wschr. **45**, 847 (1919). — [21] Beitr. z. exper. Therap. d. Blausäurevergiftung. Inaug.-Diss. Königsberg 1918. — [22] Biochem. Z. **93**, 312 (1919). — [23] Ebenda **95**, 249 (1919). — [24] Ebenda **141**, 160 (1923). — [25] Ebenda **259**, 243 (1933); **263**, 262 (1933).

* Vgl. auch Wirth u. Lämmerhirt: Biochem. Z. **270**, 455 (1934).

geht. Als Reaktionsprodukt erscheint hier neben Rhodanid Natriumsulfit, welches im Organismus nachträglich zu Sulfat oxydiert werden kann. Nach K. Lang liegt der Entgiftung ein enzymatischer Prozeß zugrunde; vgl. Ranganathan[26].

Milanesi[10] stellte rasche Rhodanidbildung beim Einleiten von Kohlensäure in eine Natriumthiosulfat-Blausäurelösung fest. Hieraus folgert er, daß die Umsetzung zwischen Natriumthiosulfat und Blausäure auch im Organismus durch zwei Reaktionen wiedergegeben werden kann:

1. Zersetzung des Thiosulfats durch Säuren, besonders durch Kohlensäure: $Na_2S_2O_3 + H_2CO_3 = NaHCO_3 + NaHSO_3 + S$.

2. Anlagerung des hierbei frei werdenden Schwefels an das Blausäuremolekül: $HCN + S = HCNS$.

Die unbefriedigende Heilwirkung des Thiosulfats wird von Milanesi auf den zu langsamen Verlauf des Zersetzungsprozesses (1) zurückgeführt.

Beweisende Versuche für einen solchen Reaktionsverlauf liegen bisher nicht vor. Ich habe daher geprüft, inwieweit unter physiologischen Bedingungen Schwefelabscheidung aus Natriumthiosulfat erfolgen kann.

Versuchsanordnung. Zu $NaHCO_3/CO_2$-Pufferlösungen, zu tierischem und menschlichem Serum, Magensaft, Blutlösungen usw. wurde bei verschiedenen p_H-Werten Natriumthiosulfat zugesetzt und beobachtet, ob Schwefelausscheidung auftrat. Prüfung auf Trübung erfolgte im Nephelometer bei Zimmertemperatur durch Vergleich mit Kontrollösungen. Die p_H-Bestimmungen wurden in der U-Wasserstoffelektrode nach Michaelis[27] gegen eine gesättigte Kalomelelektrode vorgenommen. Die Konzentration des Natriumthiosulfats betrug in einer Versuchsreihe $^1/_{50}$ molar, in einer zweiten $^1/_{10}$ molar.

Die Versuche sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 1. Zersetzung von Natriumthiosulfat.

Art der Lösung	p_H	Ergebnis	
$NaHCO_3/CO_2$-Puffer	7,3	Keine Trübung innerhalb 3 Tage	m/50 und m/10 $Na_2S_2O_3$
Menschliches Serum	7,2	„ „ „ 3 „	
Rinderserum	7,1	„ „ „ 3 „	
1%ige hämolysierte Blutlösung	7,0	„ „ „ 3 „	
$NaHCO_3/CO_2$-Puffer	6,9	„ „ „ 3 „	
$NaHCO_3/CO_2$-Puffer	6,7	„ „ „ 3 „	
Aqua dest. + CO_2	6,0	„ „ „ 3 „	
Aqua dest. + CO_2	5,0	Trübung nach 10 Min.	(m/50 $Na_2S_2O_3$)
		„ „ 5 „	(m/10 $Na_2S_2O_3$)
Menschlicher Magensaft	1,8	„ „ 4 „	(m/50 $Na_2S_2O_3$)
		„ „ 2 „	(m/10 $Na_2S_2O_3$)

Es ergab sich, daß die Schwefelausscheidung vom p_H der Lösung, die Geschwindigkeit der Schwefelausscheidung von der Konzentration der Thiosulfatlösung abhängt. Bei p_H-Werten über 6,0 — also auch bei dem

[26] Indian J. med. Res. **21**, 197 (1933); zitiert nach Ber. d. ges. Physiol. **76**, 558 (1934). — [27] Praktikum der physikalischen Chemie. Berlin 1926.

im Blute und in den Geweben in Frage kommenden Werten — tritt keine Schwefelausscheidung ein. In saurer Lösung vom p_H 5,0 an wird Schwefel ausgeschieden, besonders rasch im stark sauren Magensaft.

Die Angabe von Milanesi[10] über die Reaktion des Natriumthiosulfats mit Blausäure kann unter diesen Umständen nicht aufrecht erhalten werden. Die Wirkungsweise des Natriumthiosulfats im Organismus ist sehr schwierig zu beurteilen, können doch bereits die in der analytischen Chemie gebräuchlichen Thiosulfatlösungen den verschiedenartigsten Einflüssen: wie Oxydationen, photochemischen Prozessen, Metallkatalysen, Bakterienwirkungen usw. unterliegen; vgl. Kolthoff[28], Kölliker[29].

2. Schwefel.

Die Entdeckung der entgiftenden Wirkung des Natriumthiosulfats hatte die Prüfung zahlreicher schwefelhaltiger Stoffe zur Folge, von denen die anorganischen, Natriumsulfid, Schwefelwasserstoff, Schwefeldioxyd keine praktische Bedeutung haben. Von den organischen Schwefelverbindungen kommt der Entgiftung mit Cystein, Cystin und Glutathion hohe theoretische Bedeutung zu.

Einen Fortschritt bedeutete die Verwendung von kolloidalem Schwefel, Milanesi[10], Forst[13]. Sie halten den kolloidalen Schwefel dem Natriumthiosulfat überlegen, über weniger günstige Resultate berichten Hug[30], Chistoni und Foresti[31].

In eigenen Versuchen zeigte sich, daß kolloidaler Schwefel (Sulfur colloidale pro injectione, Heyden) auch gegenüber eingeatmeter Blausäure einen gewissen Schutz bewirken kann; siehe Tabelle 2.

Durch 0,01 mg Schwefel pro Gramm Tier wurde bei weißen Mäusen das Vergiftungsbild nicht wesentlich beeinflußt; dagegen war bei Einverleibung von 0,1 mg/g der Eintritt der Vergiftungssymptome erheblich verzögert. Erhöhung der Schwefeldosis und damit Steigerung der Schutzwirkung erwies sich als ungünstig, da bei größeren Schwefelmengen Vergiftung der Tiere wohl sekundär durch Schwefelwasserstoff eintritt; vgl. Heffter[32], Sabbatini[33], Forst[13], Meneghetti[34].

Bei Einverleibung des Schwefels nach der Blausäureeinatmung konnten mit tödlichen Blausäuredosen vergiftete Tiere nicht gerettet werden.

3. Natriumtetrathionat.

Erste Versuche mit Natriumtetrathionat liegen von Hebting[35] vor. Nach Chistoni und Foresti[31] übertrifft Natriumtetrathionat alle bisher geprüften Schwefelverbindungen. Insbesonders soll ihm auch eine er-

[28] Die Maßanalyse. Berlin 1930. — [29] Z. analyt. Chem. **90**, 272 (1932). — [30] C. r. Soc. Biol. **111**, 89 (1932). — [31] Arch. intern. pharmacodyn. **42**, 140 (1932). — [32] Arch. f. exper. Path. **51**, 175 (1904). — [33] Biochem. Z. **59**, 378 (1914). — [34] Boll. soc. ital. biol. sper. **8**, 736 (1933). — [35] Biochem. Z. **28**, 208 (1910).

hebliche Heilwirkung bei Einverleibung von Cyaniden zukommen. Nach Foresti[36] ist bei der Blausäureentgiftung durch Natriumtetrathionat auch hier die Umwandlung des Cyanions in das Rhodanion das Wesentliche Natriumtetrathionat besitzt nur geringe Haltbarkeit, De Nito und Aurisiccho[37] injizierten daher an Stelle des Natriumtetrathionats die Ausgangsmaterialien Natriumthiosulfat und Jod, vgl. auch Sapienza[38]. Günstige Ergebnisse mit Natriumtetrathionat erhielten auch Draize[39], Chen, Rose und Clowes[40], Hug[41]. Die Kaliumpolythionate erwiesen sich jedoch unbrauchbar, Chistoni und Foresti[42].

Die bisherigen Untersuchungen beziehen sich auf die Entgiftung eingespritzter bzw. peroral zugeführter Blausäure. In eigenen Versuchen wurde daher geprüft, inwieweit Natriumtetrathionat gegen eingeatmete Blausäure brauchbar ist; siehe Tabelle 2.

Natriumtetrathionat ($Na_2S_4O_6 \cdot H_2O$) wurde für die Versuche nach dem Verfahren von v. Klobukow[43] aus Natriumthiosulfat und Jod rein hergestellt.

In Versuchen an Kaninchen wurde durch vorherige Behandlung mit Natriumtetrathionat starke Schutzwirkung festgestellt. Dasselbe gilt auch für vorbehandelte weiße Mäuse. Derartig vorbehandelte Tiere liefen zu einer Zeit noch herum, zu der unbehandelte Tiere bereits schwere Blausäurevergiftungssymptome zeigten und starben. Bei Behandlung nach der Blausäureeinatmung konnte die Erholung von Kaninchen beschleunigt werden. Dagegen war es nicht möglich, durch nachträgliche Einspritzung der Schwefelverbindung, weiße Mäuse, die tödliche Blausäuremengen eingeatmet hatten, zu retten.

Natriumtetrathionat erwies sich etwa 10—20mal giftiger als Natriumthiosulfat. 3 mg Natriumtetrathionat pro Gramm Tier führt bei weißen Mäusen innerhalb 15–30 Minuten zum Tode; 1 mg/g war nach 2–20 Stunden tödlich. Dieselben Mengen Natriumthiosulfat wurden von weißen Mäusen ohne erkennbaren Befund ertragen. Intravenöse Einverleibung des Präparats führte bei Kaninchen in Dosen von 0,1 g/kg nach mehreren Tagen zum Tode, überlebt wurde 0,05 g/kg. Meneghetti[44] gibt als tödliche Dosis für Kaninchen 0,3 g/kg intravenös an.

4. Selen und Tellur.

Bei Kaninchen wird nach Meurice[45] bei vorheriger Einverleibung von selenoschwefelsaurem Natrium, Na_2SeSO_3, der Tod bei Vergiftung durch

---

[36] Z. anorgan. Chem. **217**, 33 (1934). — [37] Rass. ther. e. path. clin. **5**, 363 (1930). — [38] Boll. soc. ital. biol. sper. **9**, 59 (1934). — [39] Science, New York **78**, 145 (1933). — [40] Proc. Soc. exper. Biol. and Med. **31**, 252 (1933). — [41] Tratamientos de la intoxicacion cianhidrica; Buenos Aires 1934. — [42] Arch. intern. Pharmacodyn. **49**, 439 (1935). — [43] Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 1871 (1885). — [44] Boll. soc. ital. biol. sper. **7**, 742 (1932). — [45] Arch. intern. pharmacodyn. thér. **16**, 469 (1906).

Kaliumcyanid verzögert. Versuche mit Tellurpräparaten sind bisher nicht beschrieben worden.

In eigenen Versuchen wurde der Einfluß von kolloidalem Selen, kolloidalem Tellur und Tellursäure auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung an weißen Mäusen geprüft; siehe Tabelle 2.

Als Selenpräparat stand ein 50%iges festes wasserlösliches Kolloidpräparat der Firma Heyden zur Verfügung.

Kolloides Tellur wurde nach dem Verfahren von Flury[46] durch Reduktion reiner Tellursäure mit Hydrazin und nachfolgender Dialyse hergestellt. Als Ausgangsprodukt diente reinste Tellursäure von Flury.

Nach Duhamel und Rabière[47] sind geringe Selenmengen, 1 mg kolloidales Selen intravenös pro Tier für Kaninchen praktisch ungiftig. Eigene Vorversuche zeigten, daß von der weißen Maus 0,01 mg kolloidales Selen pro Gramm Tier intraperitoneal vertragen wird; 0,1 mg/g war innerhalb 24 Stunden tödlich. Kolloidales Tellur erwies sich weniger giftig; 0,01 mg/g und 0,1 mg/g Tier wurden von weißen Mäusen ohne erkennbaren Befund vertragen; in der gleichen Weise Tellursäure.

Kolloidales Selen und kolloidales Tellur, vor der Blausäureeinatmung einverleibt, verzögerten den Eintritt der Blausäurevergiftungssymptome. Der Grad dieser Wirkung war von ihrer Menge abhängig. Wurden die Präparate Tieren, die sicher tödliche Mengen Blausäure eingeatmet hatten und völlig gelähmt waren, unmittelbar nach Herausnahme aus dem Versuchsraum einverleibt, so schien die Erholung bei derartig behandelten Tieren beschleunigt zu sein.

Tellursäure besaß, wie zu erwarten, gegenüber eingeatmeter Blausäure keine günstige Wirkung.

Die einzelnen Versuche mit den Substanzen der Schwefelgruppe sollen mit Rücksicht auf den zur Verfügung stehenden Raum nicht einzeln aufgeführt werden. In folgender Tabelle 2 sind die Versuchsergebnisse zusammengefaßt.

Oxydationsmittel.

Von Kobert[48] wurde bei Kaliumcyanidvergiftung die subkutane Injektion einer 3%igen Wasserstoffsuperoxydlösung an verschiedenen Körperstellen empfohlen; vgl. dagegen Walko[49]. Führer[20] konnte zusammen mit Schankies[21] durch Wasserstoffsuperoxyd keinen Erfolg sehen. Jedoch war bei Verwendung anderer Oxydationsmittel, wie Natriumpersulfat, Natriumjodat, Natriumferricyanid der tödliche Ausgang bei Blausäurevergiftung von Ratten verzögert (vgl. Abschnitt Methämoglobinbildner). Nach Kossa[50] sollen bei innerlicher Vergiftung Magenspülungen mit Kaliumpermanganat nützlich sein, bei subkutaner und intravenöser

[46] Beiträge zur Kenntnis des Tellurs. Inaug.-Diss. Erlangen 1902. — [47] C. r. Soc. Biol. **72**, 670 (1912). — [48] Lehrb. d. Intoxikationen II, S. 847 (1906); dort ältere Literatur. — [49] Arch. intern. Pharmacodyn. thér. **4**, 311 (1898). — [50] Ungar. Arch. f. Medizin **2**, 12 (1893); **3**, 57 (1894); zitiert nach Kobert.

Tabelle 2. Wirkung von Substanzen der Schwefelgruppe auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung an weißen Mäusen und Kaninchen.

Behandlung			Blausäure		Tierart	Ergebnis*	
Substanz	Menge	Zeit der Verabreichung	Analysierte Konzentration in mg/cbm	Dauer der Einwirkung in Min.		Schutzwirkung	Heilwirkung
Sulfur colloidale	0,01 mg/g i.p.	1/2 h vor HCN	173	15	w. Mäuse	0	
	0,1 „ „	1 h „ „	200	70	„	+	
	0,02 „ „	sofort nach „	180	5	„		0
	0,05 „ „	„ „ „	165	5	„		0
Natriumthiosulfat	3 „ „	3/4 h vor „	150	30	„	++	
Natriumtetrathionat	1 „ „	1/4 h „ „	150	30	„	++	
	0,1 „ „	sofort nach „	160	6	„		0
	0,1 „ „	„ „ „	240	3	„		E 0
	0,5 „ „	„ „ „	250	4	„		0
	0,5 „ „	„ „ „	220	5	„		E 0
	0,1 g/kg i.v.	1/2 h vor „	100	90	Kaninchen	++	
	0,2 „ „	1/4–1/2 h „ „	100–120	90	„	++	
	0,5 „ „	1/4 h „ „	120	90	„	++	
	0,035 „ „	sofort nach „	190	10	„		E +
	0,05 „ „	„ „ „	190	11	„		E +
Kolloidales Selen	0,01 mg/g i.p.	3/4 h vor „	173	15	w. Mäuse	—	
	0,1 „ „	1 h „ „	200	75	„	+	
Kolloidales Tellur	0,01 „ „	1 h „ „	112	22	„	(+)	
	0,01 „ „	17 h „ „	112	19	„	(+)	
	0,1 „ „	1 h „ „	112	22	„	+	
	0,01 „ „	sofort nach „	112	14	„		E(+)
	0,05 „ „	„ „ „	112	15	„		E 0
Tellursäure	0,01 „ „	1 1/4 h vor „	121	15	„	0	
	0,1 „ „	1 1/4 h „ „	121	15	„	0	

Zeichenerklärung: i.p. = intraperitoneal; i.v. = intravenös.
* Vgl. Zeichenerklärung S. 560 (auch in den folgenden Tabellen).

Injektion von Kaliumpermanganat kam Muntsch[51] zu negativen Ergebnissen, ebenso Zyganov[52] bei intravenöser Sauerstoffinfusion. Von Oxydationsmitteln ist wenig zu erwarten, vielfach werden sie bereits an der Applikationsstelle reduziert.

In eigenen Versuchen wurden auf ihre entgiftende Wirkung gegenüber eingeatmeter Blausäure geprüft:

Harnstoff-Wasserstoffsuperoxyd**, eine feste Verbindung mit 32% Wasserstoffsuperoxyd,

Benzoylperoxyd, frisch dargestellt aus Benzoylchlorid, Natronlauge und Wasserstoffsuperoxyd nach Pechmann und Vanino[53].

[51] Arch. f. exper. Path. **161**, 544 (1931). — [52] Fiziol. Z. **17**, 124 (1934); zitiert nach Ber. ges. Physiol. **80**, 149 (1934). — [53] Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 1510 (1894).

** Von der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt vorm. Roessler, Frankfurt a. M. freundlichst zur Verfügung gestellt.

Nach Vorversuchen an weißen Mäusen führte 1 mg Harnstoff-Wasserstoffsuperoxyd pro Gramm Tier, intraperitoneal einverleibt, nach wenigen Minuten unter Krämpfen und starker Blähung durch Gasbildung zum Tod der Tiere. Eine Dosis von 0,1 mg/g wurde ohne erkennbare Wirkung vertragen, ebenso Benzoylperoxyd in Olivenöl oder mit Gummi arabicum verrieben in Dosen von 0,1—0,2 mg/g.

Tabelle 3. Wirkung von Oxydationsmitteln auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung bei weißen Mäusen.

Behandlung			Blausäure		Ergebnis	
Substanz	Menge	Zeit der Verabreichung	Analysierte Konzentration in mg/cbm	Dauer der Einwirkung in Min.	Schutzwirkung	Heilwirkung
Harnstoff-Wasserstoffsuperoxyd	0,1 mg/g i.p.	3–8 Min. vor HCN	126	16–21	+	
Benzoylperoxyd	0,01 „ „ in Olivenöl	1 h „ „	117	15	0	E 0
	0,1 mg/g i.p. in Olivenöl	1 h „ „	117	15	0	E 0
	0,2 mg/g i.p. mit Gummi arab. in phys. NaCl	1/4 h „ „	130	15	0	E 0
Benzoylperoxyd + kolloidales Eisen	0,1 mg/g i.p. 0,01 „ „	1/4 h „ „	121	18	0	E 0
Benzoylperoxyd + kolloidales Mangandioxyd	0,1 „ „ 0,01 „ „	1/2 h „ „	130	15	0	E 0

In obiger Tabelle sind die Versuche kurz zusammengefaßt. Hiernach besaß nur Harnstoff-Wasserstoffsuperoxyd bei Einverleibung vor Blausäureeinatmung leichte Schutzwirkung. Benzoylperoxyd in Olivenöl oder mit Gummi arabicum angerieben in physiologischer Kochsalzlösung war ohne Einfluß auf den Verlauf der Blausäurevergiftungssymptome. Auch die kombinierte Anwendung des Benzoylperoxyds mit kolloidalem Eisen oder mit kolloidalem Mangandioxyd verbesserte das Ergebnis nicht (vgl. den folgenden Abschnitt Schwermetalle).

Schwermetalle.

Blausäure ist ein typischer Komplexbildner für Schwermetalle. Viele Oxydationsvorgänge, bei denen Schwermetalle, insbesonders Eisen, als Biokatalysatoren wirksam sind, können durch Blausäure infolge Komplexbildung gehemmt werden. Hierin wird im Sinne der Warburgschen Atmungstheorie auch das Wesen der Blausäurevergiftung gesehen. Nach

Warburg ist das Atmungsferment eine Häminverbindung, es enthält einen wirksamen Eisenporphyrinkern. Die von diesem Atmungsferment abhängige Zellatmung besteht im wesentlichen aus einem Kreisprozeß, dem vor allem das Eisen unterliegt: Übergang von zweiwertigem Eisen zu dreiwertigem Eisen durch molekularen Sauerstoff, Oxydation des organischen Verbrennungsmaterials durch dreiwertiges Eisen unter Reduktion zur zweiwertigen Stufe. Blausäure reagiert mit dem dreiwertigen Eisen unter Bildung von Komplexverbindungen und lähmt in reversibler Weise damit die Zellatmung.

Der Versuch ist naheliegend, die Blausäure durch Überführung in die meist weniger giftigen Komplexverbindungen durch Zufuhr von Eisen oder anderen Schwermetallen zu entgiften.

Ferrosulfat wird zusammen mit Alkali (Natriumcarbonat, Magnesia) bei Cyanidvergiftung in Goldwäschereien angeblich vielfach mit gutem Erfolg in den Magen einverleibt. Calcagno[54] fand Ferrosulfat ohne Wirkung. Auch bei parenteraler Zufuhr von Gift und Gegengift wurde von Meurice[55], Voegtlin, Johnson und Dyer[56] keine Wirkung erzielt, ebensowenig mit Ferri-Natriumtartrat, Ferriphosphat, Ferrichlorid. Durch monatelange Zufuhr von Eisenchlorür konnte Keeser[57] Kaninchen gegen toxische Natriumcyaniddosen etwas widerstandsfähiger machen, die letale Dosis aber nicht wesentlich erhöhen. Antal[58] (1894) fand Kobaltnitrat wirksam. Mit Nickelnitrat konnte nach Meurice[55] die Kaliumcyanidvergiftung bei Kaninchen verzögert, aber nicht verhindert werden. Kupfersulfat war wirkungslos.

Versuche mit Schwermetallen bei Blausäureeinatmung liegen bisher nicht vor. Es wurden daher eigene Versuche auch mit bisher nicht geprüften Schwermetallpräparaten durchgeführt. Sämtliche Substanzen wurden vor der Blausäureeinatmung weißen Mäusen intraperitoneal injiziert. Abgesehen von den Manganpräparaten kamen, wie durch Vorversuche ermittelt wurde, keine toxischen Dosen zur Anwendung. Es ergab sich:

Eisen. Bei Einverleibung von 0,1 mg/g Eisenchlorür wurde eine leichte Verzögerung der Blausäurevergiftungssymptome beobachtet. Bei dieser Menge zeigten auch die anderen geprüften Eisenpräparate verschiedentlich leichte Schutzwirkung, jedoch war die Wirkung hier unsicher. Zufuhr geringerer Eisenmengen war wirkungslos.

Kobalt und Nickel. Durch Einspritzung von Kobalt- oder Nickelchlorür wurde der Eintritt der Lähmung durch Blausäure verzögert, z. T.

---

[54] La Semana Medica **1927**, S. 402. — [55] Arch. intern. pharmacodyn. **7**, 11 (1900); dort auch Untersuchungen mit Nitrilen. — [56] J. of pharmacol. **27**, 467 (1926). — [57] Arch. f. exper. Path. **156**, 340 (1930). — [58] Ungar. Arch. f. Med. **3**, 117 (1894); ältere Literatur vgl. bei Hunt, R.: Handb. d. exper. Pharmakol. **1**, 727 (1923).

Tabelle 4. Wirkung von Schwermetallverbindungen auf die Vergiftung durch Blausäureeinatmung an weißen Mäusen.

Behandlung			Blausäure		Ergebnis	
Substanz	Menge intraperitoneal	Zeit der Verabreichung vor HCN	Analysierte Konzentration in mg/cbm	Dauer der Einwirkung in Min.	Schutzwirkung	Heilwirkung
Kolloidales Eisen (festes, lösliches Präparat mit 11—12% Fe, Heyden)	0,01 mg/g	3 Std.	162	9½	(+)	
	0,1 „	¾ „	156	15	(+)	E+
Eisenchlorür	0,00001 mg/g	½ „	173	6	0	
	0,0001 „	40 Min.	173	7	0	
	0,001 „	42 „	173	6	0	
	0,1 „	1 Std.	160	15	+	
Kolloidales Eisenhydroxyd (Heyden, entspr. Liq. Ferri oxychl. dialys.	0,01 „	50 Min.	156	15	0	E(+)
	0,1 „	1 Std.	156	15	(+)	E+
Nickelchlorür	0,01 „	25 Min.	162	25	+(+)	
Kobaltchlorür	0,01 „	25 „	162	25	+(+)	
Manganochlorid	0,00001 „	¾ Std.	173	18	(+)	
	0,0001 „	18 Min.	173	15	(+)	
	0,001 „	20 „	173	15	(+)	
	0,01 „	1 Std.	160	15	0	
	0,1 „	1 „	160	15	+	
Kolloidales Mangandioxyd (Heyden)	0,01 „	1 „	117	15½	0	
	0,1 „	1 „	117	16	0	
Kollodiales Kupfer (festes lösliches Präparat mit 11% Cu, Heyden)	0,001 „	¾ „	177	15	0	
Kupferchlorid	0,00001 „	34 Min.	146	6	0	
	0,0001 „	35 „	146	10	0	
	0,001 „	38 „	146	10	0	
Eisenchlorür + Manganochlorid	0,005 „	¾ Std.	146	9	0	E(+)
	0,00005 „					
Eisenchlorür + Kupferchlorid	0,005 „	1 „	146	9	0	
	0,00005 „					
Eisenchlorür + Kupferchlorid + Manganochlorid	0,005 „	½ „	146	9	0	E(+)
	0,00005 „					
	0,00005 „					
Kollodiales Zinkoxyd (festes lösliches Präparat mit 40% ZnO, Heyden)	0,01 „	½ „	175	15	0	
Zinkacetat-Äthylendiamin (Präparat mit 20% Zinkacetat)*	0,001 „	½ „	100	20	0	E—
	0,01 „	½ „	100	20	0	
Natriumvanadat	0,01 „	¼ „	100	18	0	E—
	0,01 „	24 „	110	15	+	E—

* Die Angaben über die einverleibten Mengen beziehen sich auf Zinkacetat.

verhindert. Kobalt- und Nickelpräparate haben demnach gegen eingeatmete Blausäure mittlere Schutzwirkung.

Mangan. Die Komplexverbindungen des Mangans mit Blausäure sind weniger beständig als die entsprechenden Eisenverbindungen, vgl. Meyer[59]. Blausäure scheint auch die katalytische Wirkung des Mangans wesentlich weniger zu hemmen als die des Eisens, vgl. Warburg[60]. Inwieweit die von Rousseau[61] angegebene Beschleunigung der photochemischen Zersetzung der Blausäure durch Manganochlorid eine spezifische Manganwirkung darstellt, mag dahingestellt sein.

Durch 0,1 mg/g wurde in eigenen Versuchen mit Manganochlorid eine Verzögerung des Eintritts der Lähmung durch Blausäure beobachtet. Die Tiere gingen aber bei diesen hohen Mangandosen nachträglich zugrunde. Bei geringerer Dosierung des Mangansalzes war die verzögernde Wirkung unsicher. Kolloidales Mangandioxyd versagte in allen Fällen.

Kupfer. Durch Blausäure werden zahlreiche biochemische Kupferkatalysen gehemmt; vgl. Eichholtz[62].

Kupfer, parenteral einverleibt, ist relativ giftig, es konnten daher nur geringe Kupferdosen angewendet werden. Hierbei war bei keinem der geprüften Präparate, kolloidales Kupfer und Kupferchlorid, eine Entgiftung der Blausäure zu beobachten.

Eisen-Mangan-Kupfer. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß geringe Beimengungen von Kupfersalzen die biologische Wirksamkeit des Eisens erhöhen können, Hart, Steenbock, Elvehjem[63]. Nach Titus, Cave, Hughes[64] gilt dies besonders von Mangan- und Kupfersalzbeimengungen.

Die Prüfung derartiger Kombinationen in eigenen Versuchen ergab jedoch keine sicher entgiftende Wirkung. Es muß hierbei aber berücksichtigt werden, daß die angewandte Eisenmenge von 0,005 mg/g relativ gering war.

Zink. Zinkverbindungen, besonders auch organische, finden zur chemischen Bindung der Blausäure in Filtern für Gasmasken Anwendung*. In gewissen biologischen Systemen besteht zwischen Blausäure und Zinksalzen ein Antagonismus, Linderstrøm-Lang[65]. Eigene Versuche mit kolloidem Zinkoxyd und mit Zinkacetat-Äthylendiamin verliefen negativ.

Vanadium. Nach den Erfahrungen der Technik übertreffen u. U. die katalytischen Eigenschaften des Vanadiums diejenigen des Eisens bedeutend. Bei Einverleibung von 0,01 mg/g Natriumvanadat 24 Stunden

---

[59] Z. f. anorgan. Chem. **81**, 385 (1913). — [60] Biochem. Z. **233**, 245 (1931). — [61] C. r. Soc. Biol. **96**, 613 (1927). — [62] Heffter-Heubners Handb. d. exper. Pharmakol. III, 3, S. 1934 (1934); dort weitere Literatur. — [63] J. of biol. Chem. **77**, 797 (1928). — [64] Ebenda **80**, 565 (1928). — [65] Z. physiol Chem. **224**, 121 (1934).

* Zinkchlorid in Gegenwart und Abwesenheit von Zusatzstoffen mit Blausäure behandelt ergibt Additionsverbindungen; vgl. D. R.-P Nr. 435989

vor Blausäureeinatmung waren die Vergiftungssymptome etwas verzögert. Natriumvanadat, kurz vor Blausäureeinatmung eingespritzt, war ohne Wirkung.

Die eigenen Versuche mit Schwermetallen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Alkalien.

Zahlreiche Umsetzungen mit Blausäure gehen besonders leicht bei alkalischer Reaktion vor sich. Z. B. verschwindet aus alkalischen Cyanid-Glucoselösungen die Blausäure unter Bildung von Cyanhydrinverbindungen rascher als aus alkalifreien, Schumacher[66]. Dasselbe gilt für Oxantin, Forst[13]. Die Umsetzung von Natriumtetrathionat und Blausäure zu Rhodanwasserstoff erfolgt bei alkalischer Reaktion ebenfalls rascher, Foresti[31].

Es ist daran zu denken, daß auch die spontane Entgiftung der Blausäure im Organismus durch Zufuhr von Alkalien beschleunigt werden kann. Daher wurden eigene Versuche mit Alkalicarbonaten bei Blausäureeinatmung ausgeführt.

In Versuchen an Tauben (siehe Tabelle 5) wurden immer Paare der gleichen Rasse verwendet, da nach unseren Erfahrungen die einzelnen Taubenrassen in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Blausäure erhebliche Unterschiede aufweisen.

In einer Versuchsreihe erfolgte die Einverleibung der Carbonate intramuskulär 10 Minuten bis 6 Stunden vor der Einatmung von Blausäure. Mit Ausnahme von Versuch Nr. 2 ergab sich in allen Fällen deutliche Schutzwirkung sowohl durch Natriumbicarbonat als durch Natriumcarbonat. Der Grad war von der Blausäurekonzentration abhängig. Besonders deutlich war die Schutzwirkung bei niedrigeren Blausäurekonzentrationen. Z. B. starben in den Versuchen Nr. 1, 3—5 die Kontrolltiere, während die mit Carbonat vorbehandelten Tiere bei noch wesentlich längerer Einwirkungszeit der Blausäure kaum schwerere Vergiftungssymptome außer Erbrechen aufwiesen und bei Beendigung der Einwirkung sofort davonflogen. Auch der Zeitfaktor ist von Einfluß. Die Einverleibung von Carbonaten unmittelbar nach Blausäureeinwirkung hatte keinen deutlichen Einfluß auf die Erholung der Tiere.

Bei weißen Mäusen (Tabelle 6) hatte die Vorbehandlung mit Natriumbicarbonat 5 Minuten bis 14 Stunden vor Einatmung der Blausäure keinen wesentlichen Einfluß auf die Vergiftung. Ebenso wurde durch nachträgliche Einverleibung von Natriumbicarbonat die Erholung nicht beschleunigt.

An Ratten (Tabelle 6) konnte durch vorherige Einspritzung von Natriumbicarbonatlösungen unter die Haut zwar die Vergiftung nicht verhindert werden, jedoch war in allen Fällen der Eintritt der Vergiftungs-

---

[66] Z. f. d. Unters. der Nahrungs- u. Genußmittel **5**, 1101 (1902).

Tabelle 5. Versuche mit Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat bei Blausäurevergiftung an Tauben.

Versuch Nr.	Tiergewicht in g	Blausäure: Analysierte Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung in Min.	Behandlung: Substanz	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Verabreichung	Verhalten während der HCN-Einwirkung in Min.: Erbrechen	Setzen	Krämpfe	Tod	Verhalten nach der HCN-Einwirkung in Min.: Aufrichten	Flugfähigkeit	Tod	Ergebnis: Schutzwirkung	Heilwirkung
1	375	40	50	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	20′ vor HCN	+	43	$43^1/_2$	50					
	300		90	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	20′ „ „	+	—	—	—		sofort		++	
2	350	48	80	—	—	—	+	27	76	80					
	325		44	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	15′ vor HCN	+	24	$25^1/_2$	44				0	
3	320	50	33	—	—	—	+	15	30	33					
	350		50	Na_2CO_3	10 ccm 4%ige Lsg. i.m.	6 h vor HCN	+	42	—	—	10	15		+(+)	
4	410	53	30	—	—	—	+		27	30					
	440		85	Na_2CO_3	10 ccm 4%ige Lsg. i.m.	10′ vor HCN	—	—	—	—		sofort		++	
5	240	53	32	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	10′ „ „	+	25	—	32					
	250		120	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	10′ „ „	+	—	—	—		„		++	
6	300	61	65	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	10′ „ „	+	$28^1/_2$	33	65					
	300		67	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	10′ „ „	+	63	—	—	1	10		++	
7	310	61	$26^1/_2$	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	12′ „ „	+	$15^1/_2$	$19^1/_2$	$26^1/_2$					
	310		30	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	12′ „ „	+	$17^1/_2$			10	20		+	
8	290	71	$14^1/_2$	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	10′ „ „	+		$12^1/_2$	$14^1/_2$					
	270		18	Na_2HCO_3	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	10′ „ „	+	$16^1/_2$	18	—	—	—	1	+	
9	310	49	30	phys. NaCl-Lsg.	5 ccm i.m.	sofort nach HCN	+	25	29		14				
	320		22	Na_2CO_3	5 ccm 4%ige Lsg. i.m.	„ „ „	+	19	21		14				E 0
10	300	49	33	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	„ „ „	+	$29^1/_2$	$30^1/_2$		10	30			
	360		43	Na_2CO_3	10 ccm 4%ige Lsg i.m.	„ „ „	+	40	$40^3/_4$				$15^1/_2$		E 0
11	420	53	25	phys. NaCl-Lsg.	10 ccm i.m.	„ „ „	+	$22^1/_2$	23				1		
	360		26	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	„ „ „	+	$23^1/_2$	25				2		0
12	350	103	7	—	—	—		6	7		13	40			
	340		7	$NaHCO_3$	10 ccm 5%ige Lsg. i.m.	sofort nach HCN		6	7		7	30			E +

i.m. = intramuskular.

symptome verzögert. Bei intracardialer Natriumbicarbonatinjektion nach Blausäureeinatmung war in einzelnen Fällen die Erholung deutlich beschleunigt.

Natriumbicarbonat Kaninchen (Tabelle 6) intravenös nach Blausäureeinwirkung einverleibt beschleunigte in der Mehrzahl der Fälle die Erholung gegenüber Kontrolltieren, denen eine gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt worden war.

Tabelle 6. Wirkung von Natriumbicarbonat auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung bei weißen Mäusen, Ratten und Kaninchen.

Tierart	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Einverleibung	Blausäure: Analysierte Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung in Min.	Ergebnis: Schutzwirkung	Ergebnis: Heilwirkung
Weiße Mäuse	0,25 mg/g i.p.	1/4 Std. vor HCN	107	14	0	
	0,25 „ „	14 „ „ „				
	0,25 „ „	5 Min. „ „	107	14	0	E (+)
	0,5 „ „	sofort nach „				
	1,4 „ „	70 Min. vor „	121	10–13	0	
	1,4 „ „	70 „ „ „	121	13	0	
	1,4 „ „	5 „ „ „	121	13	0	
	2,25 „ „	8 „ „ „	149	13	0	
	2,5 „ „	3 3/4 Std. „ „	162	8	0	
	1,25 „ „	sofort nach „	125	7		E (+)
	1,25 „ „	„ „ „	155	6 1/2		0
Ratten	0,86 g/kg sbk.	5 Min. vor „	306	9	+	
	1,8 „ „	6 „ „ „	85	30	+	
	2,25 „ „	10 „ „ „	166	15	+	
	0,2 „ i.c.	sofort nach „	370	6		E (+)
Kaninchen	0,15 g/kg i.v.	„ „ „	160	5		E +
	0,2 „ „	„ „ „	150	5		E 0
	0,2 „ „	„ „ „	100	27 1/2		E +

Zeichenerklärung: i.p. = intraperitoenal; sbk. = subkutan; i.c. = intracardial; i.v. = intravenös.

Schilddrüsenhormone.

R. Hunt[67] (1905) fand, daß die Widerstandsfähigkeit der weißen Maus gegenüber Acetonitril durch Fütterung von Schilddrüsensubstanz erheblich gesteigert werden kann. Wahrscheinlich wird durch die Schilddrüsenbehandlung in erster Linie die Spaltung des Nitrils gehemmt, vgl. Trendelenburg-Krayer[68]. Nach Mizutani[69] wird die Giftwirkung des Kaliumcyanids nach Entfernung der Schilddrüse verstärkt. Uno[70] gibt an, daß kleine Schilddrüsengaben die durch Kaliumcyanid hervorgerufenen Oxydationsstörungen vermindern.

[67] J. of biol. Chem. **1**, 33 (1905). — [68] Hormone, Bd. 2, S. 158ff., Berlin 1934. — [69] Fol. endocrin. Jap. **8**, 42 (1932). — [70] Ebenda **9**, 22 (1933).

In den eigenen Versuchen wurde Thyroxin (Schering) bzw. Dijodtyrosin (Promonta) in schwach alkalischer Lösung $^1/_2$ oder 40 Stunden vor der Blausäureeinatmung intraperitoneal einverleibt. Bei den angewandten Dosen der Schilddrüsenpräparate von 0,01 mg und 0,1 mg/g Tier konnte jedoch keine Schutzwirkung beobachtet werden.

Methämoglobinbildende Stoffe.

Blausäure verbindet sich im Organismus nicht in nennenswerter Menge mit Hämoglobin. Jedoch beobachtete Szigetti[71] (1893) an Hunden eine Vereinigung des Blutfarbstoffs mit Blausäure zu einer von ihm fälschlich Zyan-Hämatin genannten Verbindung, wenn das Hämoglobin vorher durch einen Hämoglobinbildner, z. B. Kaliumchlorat, in Methämoglobin umgewandelt worden war. Nach v. Zeynek[72] u. a. handelt es sich hierbei um Cyan-Hämoglobin (zweiwertiges Eisen), während Warburg[73] die Verbindung als Cyan-Methämoglobin bezeichnet (dreiwertiges Eisen). Die Verbindung zwischen Blausäure und Methämoglobin ist sehr stabil und spaltet nur in geringem Ausmaße Blausäure ab. Das Gleichgewicht $Hb \cdot OH + HCN \rightleftharpoons Hb \cdot CN + H_2O$ ist weitgehend nach rechts verschoben.

Neuerdings wurde eine größere Anzahl methämoglobinbildender Stoffe als Entgiftungsmittel für Blausäure vorgeschlagen Im Vordergrund stehen Natriumnitrit, Amylnitrit, Methylenblau. Von theoretischem Interesse sind Entgiftungsversuche mit Phenolen und ähnlichen Methämoglobinbildnern, vgl. Hug[74], Hanzlik und Richardson[18], Chen, Rose und Clowes[16]. Nach den eingehenden Untersuchungen Heubners[75] und seiner Schüler handelt es sich bei der Einwirkung sogenannter Methämoglobinbildner auf das Blut oft um sehr komplizierte Vorgänge, bei denen ganze Reaktionsreihen hintereinander geschaltet sein können.

Die entgiftende Wirkung der Methämoglobinbildner wird auf Bildung von Cyan-Methämoglobin zurückgeführt, Hug, Wendel[76]. Diese Autoren behandelten Hundeblut mit methämoglobinbildenden Stoffen, wie Natriumnitrit, Kaliumferricyanid, Amylnitrit, injizierten das methämoglobinhaltige Blut nach Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder und beobachteten hierbei mehr oder weniger große Schutzwirkung. Bei dieser Arbeitsweise werden die Methämoglobinbildner nicht wieder vollständig entfernt, vgl. Haurowitz[77], so daß die Entgiftung mit derartig hergestellten methämoglobinhaltigem Blut nicht ohne weiteres lediglich auf Methämoglobin bezogen werden kann.

---

[71] Vierteljahresschr. f. ger. Med., 3. Folge, **6**, 30 (1893). — [72] Z. physiol. Chem. **33**, 426 (1901); vgl. weiterhin Handb. d. normalen u. pathol. Physiol. **6**, 1, S. 160 (1928). — [73] Biochem. Z. **227**, 245 (1930); **242**, 149 (1931). — [74] C. r. Soc. Biol. **112**, 511 (1933). — [75] Arch. f. exper. Path. **72**, 241 (1913); **100**, 117, 128, 137, 149 (1923); **108**, 280 (1925); **110**, 241 (1925). — [76] J. of biol. Chem. **100**, C (1933). — [77] Z. physiol. Chem. **138**, 68 (1924).

1. Reines Methämoglobin.

In eigenen Versuchen wurde geprüft, ob und inwieweit reines, von Methämoglobinbildnern freies Methämoglobin entgiftend wirken kann.

Hierzu wurden aus Pferde-, Schweine- und Meerschweinchenblut die Oxyhämoglobine nach Otto[78] und nach Willstätter und Pollinger[79] hergestellt und aus Wasser-Alkohol umkristallisiert. Durch wochenlange Oxydation von Lösungen der reinen Oxyhämoglobine in 20%igem Alkohol an der Luft wurden nach Haurowitz[77] die Methämoglobine erhalten und aus Wasser umkristallisiert. Für die Versuche erwies sich Schweinemethämoglobin infolge seiner günstigen Löslichkeitsverhältnisse besonders geeignet.

Die Versuche wurden an weißen Mäusen ausgeführt, denen Lösungen des Schweinemethämoglobins (meist 5%ig) vor oder nach Blausäureeinatmung in die Schwanzvene injiziert wurde.

Zur Frage, welche Dosen von Methämoglobin zur Entgiftung notwendig sind, folgende Überschlagsrechnung:

Eine etwa 20 g schwere weiße Maus hat ein durchschnittliches Atemvolumen von 6,0 ccm/Min. (vgl. Flury-Zernik[80]). Bei einer Blausäurekonzentration von 170 mg/cbm atmet das Tier demnach innerhalb 20 Minuten

$$\frac{6 \cdot 0{,}170 \cdot 20}{1000} = 0{,}02 \text{ mg}$$

Blausäure ein. Dieser Blausäuremenge würde bei einem Molekulargewicht von 16700 für Methämoglobin und unter der Voraussetzung, daß Methämoglobin und Blausäure in stöchiometrischem Verhältnis zusammentreten, eine Methämoglobinmenge von 0,63 mg/g Tier entsprechen.

In Tabelle Nr. 7 sind die Versuche mit Methämoglobin zusammengestellt. In jedem derartigen Versuch waren zwei Tiere mit Methämoglobin behandelt, zwei Tiere zur Kontrolle mit der entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung.

In Übereinstimmung mit der obigen Überschlagsrechnung erwiesen sich Methämoglobinmengen von 0,1—0,25 mg/g Tier ohne Wirkung. Wurden den Tieren jedoch größere Mengen, 2,5 mg/g Tier, 5—10 Minuten vor Blausäureeinatmung einverleibt, so traten nur leichte Blausäurevergiftungssymptome auf, wie beschleunigte Atmung, geringe Gleichgewichtsstörungen. Die Kontrolltiere gingen in derselben Zeit zugrunde. Erfolgte die Einverleibung dieser Methämoglobinmenge bereits 1 Stunde vor Blausäureeinatmung, so konnte keine Schutzwirkung mehr festgestellt werden. Hieraus ist zu folgern, daß der für die Mäuse artfremde Blutfarbstoff* relativ rasch abgebaut bzw. ausgeschieden wird. Die rasche Reduktion artgleichen Methämoglobins zu Hämoglobin ist bekannt,

---

[78] Z. physiol. Chem. **7**, 57 (1882). — [79] Ebenda **130**, 281 (1923). — [80] Schädliche Gase, S. 66. Berlin 1931.

* Meerschweinchen zeigten bei intraperitonealer Sensibilisierung mit Lösungen von Schweinemethämoglobin und 2 Wochen später erfolgender intracardialer Reinjektion keine anaphylaktischen Symptome. Vgl. die widersprechenden Angaben in der Literatur über die Antigennatur des Blutfarbstoffs bei Barkan: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. **6**, 1, S. 89 (1928).

Haldane, Macgill, und Mavrogordato[81], Sakurai[82]. Durch sofortige Anwendung von 2,5 mg Methämoglobin pro Gramm Tier nach Blausäureeinatmung konnte die Erholung der Tiere deutlich beschleunigt werden.

Tabelle 7. Wirkung von Methämoglobin auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung bei weißen Mäusen.

Versuch Nr.	Analysierte Blansäurekonzentration	Dauer der Einwirkung in Min.	Methämoglobin: Angewandte Menge	Methämoglobin: Zeit der Behandlung	Ergebnis
1	150 mg/cbm	15	0,1 mg/g intrav.	10 Min. vorher	Schutz 0
2	180 „	10	0,25 „ „	1 Std. „	„ 0
			0,25 „ „	10 Min. „	„ 0
3	170 „	10	2,5 „ „	1 Std. „	„ 0
4	170 „	20	2,5 „ „	5 Min. „	„ ++
5	165 „	20	2,5 „ „	10 „ „	„ ++
6	150 „	15	2,5 „ „	sofort nachher	Erholung beschleunigt

2. Natriumnitrit.

Die Wirkung von Natriumnitrit hängt nach Heubner und Meier[75] weitgehend von der Wasserstoffionenkonzentration und von dem molekularen Verhältnis zwischen Nitrit und Blutfarbstoff ab. Unter physiologischen Verhältnissen bildet sich aus äquimolekularen Mengen Oxyhämoglobin und Nitrit praktisch reines Methämoglobin unter Oxydation des Nitrits zu Nitrat.

Mladoveanu und Gheorghiu[83] (1929) beobachteten als erste an Hunden erhebliche Schutz- und auch eine gewisse Heilwirkung des Nitrits gegenüber eingespritzter Blausäure. Die Autoren brachten diese Wirkung mit der Umsetzung der salpetrigen Säure mit dem Blutharnstoff zu Stickstoff, Wasser und Kohlendioxyd in Zusammenhang und nahmen eine Anregung des durch Blausäure geschädigten Atemzentrums durch die Kohlensäure an. Diese Auffassung ist schon deshalb wenig wahrscheinlich, da die Umsetzung von Natriumnitrit mit Harnstoff nur bei saurer Reaktion mit erheblicher Geschwindigkeit vor sich geht. Über günstige Erfahrungen mit Natriumnitrit bei der experimentellen Blausäurevergiftung berichten auch Hug[84], Chen, Rose und Glowes[16], Hanzlik und Richardson[18]. Buzzo und Carratala[85] geben an, daß die Wirkung des intravenös eingeführten Nitrits gegen peroral einverleibte Blausäure bei Kaninchen unsicher war. Nach Hug und Marenzi[86] verursachen beim Hund etwa 75% des intravenös zugeführten Nitrits Methämoglobinbildung. $^1/_4$—1 Stunde nach der Nitritinjektion würde im Blute die höchste Konzentration an Methämo-

[81] J. of physiol. **21**, 165 (1897). — [82] Arch. f. exper. Path. **109**, 214 (1925). — [83] C. r. Soc. Biol. **102**, 164 (1929). — [84] Ebenda **111**, 89, 519 (1932). — [85] Rev. asoc. méd. Argent. **47**, 2463, 2677 (1933). — [86] C. r. Soc. Biol. **114**. 84, 86, 947 (1933).

globin erreicht sein, zu dieser Zeit wäre demnach auch mit dem Optimum der entgiftenden Wirkung zu rechnen. Nach Hanzlik und Richardson[18] ist die entgiftende Wirkung je nach Tierart verschieden und von dem Ausmaß der Methämoglobinbildung abhängig. Nach diesen Autoren nehmen Methämoglobinbildung und entgiftende Wirkung bei den zu der Untersuchung herangezogenen Versuchstieren in folgender Reihenfolge ab: Hund, Taube, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen. Erschwerte Methämoglobinbildung im nicht hämolysierten Blute von Pflanzenfressern ist lange bekannt, hierauf ist besonders von Heubner[87] hingewiesen worden.

Von Meyer-Mota[88] wird ein Suizidfall mit peroraler Kaliumcyanidvergiftung beschrieben, bei dem mehrfache intravenöse Injektionen einer 1%igen Natriumnitritlösung, insgesamt 0,57 g Natriumnitrit, lebensrettend gewirkt haben sollen.

Natriumnitrit ist gegen eingeatmete Blausäure bisher nicht geprüft worden. Es wurden daher eigene Untersuchungen an Katzen, Ratten und weißen Mäusen angestellt.

Zur Anwendung kam ein Präparat Natrium nitrosum D. A. B. 6 (Merck), in frisch bereiteten 1 oder 2%igen Lösungen.

Die Versuche an Katzen sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Wurde 1 mg Natriumnitrit pro Kilo Tier 20 Minuten vor Blausäureeinatmung intravenös einverleibt, so waren die Blausäurevergiftungssymptome nur wenig verzögert; bei 3 mg/kg war die Schutzwirkung deutlicher, sehr auffällig trat sie bei Vorbehandlung mit 20 mg/kg zutage. Zu einer Zeit, in der unbehandelte Tiere bereits zugrunde gingen, zeigten die mit hoher Dosis vorbehandelten Tiere lediglich Beschleunigung der Atmung. Erst nach mehr als einstündiger Einwirkung der Blausäure, wenn also der Methämoglobingehalt des Blutes bereits wieder absinkt, konnten die typischen Blausäuresymptome beobachtet werden (siehe Versuch 2). Bei einem mit hoher Dosis vorbehandelten Tier traten nach der Blausäureeinwirkung stundenlang Krämpfe auf [Reduktion des Nitrits zu Ammoniak? (vgl. Harnack[89])]. Bei Nitritbehandlung nach Blausäureeinatmung schien auch eine gewisse Heilwirkung zutage zu treten, doch war das Bild hier weniger eindeutig.

Auch weiße Mäuse (Tabelle 9) konnten durch vorherige intraperitoneale Einverleibung von 0,05 und 0,1 mg Natriumnitrit pro Gramm Tier in hohem Maße geschützt werden. Dagegen wurde bei nicht mit tödlichen Dosen vergifteten Tieren durch nachträgliche intraperitoneale Einverleibung des Nitrits kein wesentlicher Einfluß auf die Erholung der Tiere beobachtet. Tiere, die mit tödlichen Blausäuredosen vergiftet worden waren, konnten durch Natriumnitrit nicht gerettet werden.

---

[87] J. of pharmacol. and exper. ther. **30**, 273 (1927). — [88] Rev. méd. Rosario **23**, 670 (1933); zitiert nach Hug: Tratamientos de la intoxicacion cianhidrica. Buenos Aires 1934. — [89] Arch. internat. pharmacodyn. **12**, 185 (1903).

Tabelle 8. Wirkung von Natriumnitrit bei Vergiftung durch Blausäureeinatmung an Katzen.

Versuch Nr.	Versuchstier: Gewicht in kg	Versuchstier: Geschlecht	Blausäure: Analysierte Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung in Min.	Behandlung: Substanz	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Verabreichung in Min.	Während der HCN-Einwirkung: Seitenlage nach Min.	Während der HCN-Einwirkung: Reflexe erloschen n. Min.	Während der HCN-Einwirkung: Befund bei Ende der HCN-Einwirkung	Nach der HCN-Einwirkung: Wiederkehr des Cornealreflexes nach Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Erhebung des Kopfes n. Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Aufrichten des Vorderkörpers nach Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Spontanes Laufen n. Min.	Bemerkungen	Ergebnis: Schutzwirkung	Ergebnis: Heilwirkung
1	2,2	♀	86	14	phys. NaCl-Lösung	0,8 ccm i.v. (Beinvene)	20′ vor HCN	$4^1/_2$	10	† nach 14′							
	2,3	♀		18	Na-Nitrit	1 mg/kg „	20 „ „	10	13	† „ 18						(+)	
	2,3	♀		21	„ „	3 „ „	20 „ „	17	21	56 Atemzüge/Min.	4	$5^1/_2$	17	19	überlebt	+	
2	3,6	♂	Nach 5′ 72	55	Kontrolltier	—	—	3	6	† nach 55′							
	3,4	♂	Nach 39′ 104	72	Na-Nitrit	20 mg/kg in Ohrvene	37 vor HCN	63	72		2	10			Stundenlang Krämpfe, schreit viel, am nächsten und folgenden Tage ohne erkennbaren Befund	++	
3	2,6	♀	81	23	Kontrolltier	—	—	4	8	† nach 23							
	2,3	♀		30	Na-Nitrit	20 mg/kg in Ohrvene	20 vor HCN	—	—	40 Atemzüge/Min.	—	—	—	—	Läuft bei Herausnahme sofort	++	
4	3,35	♂	110	7	phys. NaCl-Lösung	3,35 ccm i.v. (Beinvene)	1–2 nach „	$3^1/_2$	5	fast Atemstillstand	4	6	6	$11^1/_2$	In nächsten Tagen ohne erkennbaren Befund		
	3,8	♀		7	Na-Nitrit	10 mg/kg „	1 „ „		5	fast Atemstillstand	$6^1/_4$	10	22	25			E 0
5	2,7	♀	90	7	phys. NaCl-Lösung	2,7 ccm „	$1^1/_2$ „ „	$2^1/_4$	$5^1/_4$	20 Atemzüge/Min.	7	$9^1/_2$	12	17	In nächsten Tagen ohne erkennbaren Befund		
	2,4	♀		7	Na-Nitrit	10 mg/kg „	1 „ „	$4^1/_2$	6	Atemstillstand	7	11	12	12			(+)
6	3,7	♂	72	12	phys. NaCl-Lösung	3,7 ccm „	$4^1/_2$ „ „	$2^1/_2$	$6^1/_2$	12 Atemzüge/Min.	—	—	—	—	† nach 5 Min.		
	3,15	♂		12	Na-Nitrit	10 mg/kg „	3 „ „	$3^1/_2$	8	16 Atemzüge/Min.	6	8	9	9	In nächsten Std. sehr matt		(+)

Tabelle 9. Wirkung von Methämoglobinbildnern auf Vergiftung durch Blausäureeinatmung an weißen Mäusen und Ratten.

Behandlung			Blausäure		Tierart	Ergebnis	
Substanz	Menge	Zeit der Verabreichung	Analysierte Konzentration in mg/cbm	Dauer der Einwirkung in Min.		Schutzwirkung	Heilwirkung
Natriumnitrit	0,05 mg/g i.p.	1/2 h vor HCN	160	40	w. Mäuse	++	
	0,1 „ „	20–30′ vor HCN	143–255	27–30	„	++	
	0,05 „ „	sofort nach „	190	7	„		E 0
	0,1 „ „	„ „ „	180	7–8	„		0
	0,05 „ i.c.	1–10′ nach HCN	360–370	10–28	Ratten		0
Natriumnitrit + Adrenalin	0,05 „ „ 0,0001 „ „	5–15 „ „ 5–15 „ „	450	10	„		0
Amylnitrit	0,01 „ i.p.	1/4 h vor HCN	166	11	w. Mäuse	+	
	0,01 „ „	1/2 „ „	143–255	27–30	„	+	
	0,05 „ „ in Olivenöl	1/2 „ „	160	40	„	0	
	Einatmung eines 0,1%igen Gemisches	sofort nach „	134–140	8–11 1/2	„		E +
	0,001 mg/g i.c.	„ „ „	450	9 3/4	Ratten		0
Amylnitrit + Adrenalin	0,0005 „ „ 0,00002 „ „	„ „ „ „ „ „	450	11	„		0
Natrium-bichromat	0,01 „ i.p.	15′ vor HCN	128	13	w. Mäuse	0	
	0,01 „ „	2 h „ „	138	8 3/4–15	„	0	
	0,1 „ „	15′ „ „	133	25	„	+	

Zeichenerklärung: i.p. = intraperitoneal; i.c. = intracardial.

Ratten (Tabelle 9), die bis zu völligem Atemstillstand unter Erhaltung der Herzaktion der Blausäure ausgesetzt worden waren, konnten durch nachträgliche intracardiale Injektion von Natriumnitritlösungen nicht am Leben erhalten werden. Zusatz von Adrenalin in therapeutischer Dosis verbesserte das Ergebnis nicht. Die angewandte Nitritdosis von 0,05 mg/g wurde bei intracardialer Injektion im Kontrollversuch vertragen.

Die letale Dosis für Natriumnitrit bei intravenöser Zufuhr einer 2%igen Lösung wurde für die Katze mit 0,03 g/kg ermittelt, während Sakurai[90] für subkutane Injektion 0,035 g/kg angibt. Da sich für die Blausäureentgiftung Dosen bis 0,02 g/kg notwendig erwiesen, ist demnach die therapeutische Breite des Mittels bei der Katze sehr gering. Von Benedet[91] wird über schwere Veränderungen der Nieren und Lungen nach tödlichen Natriumnitritgaben bei Kaninchen berichtet. In eigenen Versuchen wurden nach akuter tödlicher Nitritvergiftung an Katzen derartige Schädigungen nicht beobachtet.

[90] Arch. f. exper. Path. **109**, 214 (1925). — [91] Arch. ital. Sci. farmacol. **2**, 461 (1933).

3. Amylnitrit.

Chen, Rose und Clowes[16, 92] (1933) berichten über die entgiftende Wirkung des Amylnitrits an Hunden. Demgegenüber konnten Hanzlik und Richardson[18] keine günstige Wirkung durch Amylnitrit feststellen.

Versuche bei Blausäureeinatmung liegen bisher nicht vor.

Zu eigenen Versuchen diente ein Präparat Amylium nitrosum D. A. B. 6 (Merck), vgl. Tabelle 9.

Vorversuche an weißen Mäusen ergaben, daß 1 Minute lange Einatmung eines 1%igen Amylnitritluftgemisches wenige Minuten später zum Tode unter starker Methämoglobinbildung führt. Die 10 Minuten lange Einatmung eines 0,1%igen Gemisches wurde dagegen vertragen.

Weiße Mäuse, die einem Blausäureluftgemisch bis zur Seitenlage und starker Verlangsamung der Atmung ausgesetzt waren, wurden sofort nachher 1 Minute lang in ein 0,1%iges Amylnitritluftgemisch eingesetzt. Derartig behandelte Tiere erholten sich erheblich früher, etwa in der halben Zeit wie unbehandelte Kontrolltiere.

Wurde Amylnitrit in physiologischer Kochsalzlösung weißen Mäusen vor der Blausäureeinatmung intraperitoneal einverleibt, so traten die Vergiftungssymptome durch die Blausäure meist später ein als bei Kontrolltieren, doch erwies sich die Schutzwirkung in diesen Versuchen geringer als durch Natriumnitrit. Bei Einspritzung des in Olivenöl gelösten Präparats konnte keine Schutzwirkung beobachtet werden.

Weiße Ratten, die bei Atemstillstand, aber noch erhaltener Herzaktion aus dem Blausäureluftgemisch herausgenommen wurden, konnten durch intracardiale Injektionen von Amylnitrit, 0,001—0,005 mg/g in physiologischer Kochsalzlösung nicht gerettet werden.

4. Natriumbichromat.

Nach Rabbeno[93] und Mattucci[94] gehört auch Natriumbichromat zu den Methämoglobinbildnern.

Als „Entgiftungsmittel" für Blausäure wurden die an sich stark giftigen Chromate bisher nicht geprüft.

Zu den eigenen Versuchen diente ein analysenreines Präparat (Merck). Nach Vorversuchen war 0,1 mg Natriumbichromat pro Gramm Tier in 1%iger Lösung weißen Mäusen intraperitoneal einverleibt innerhalb 12 Stunden tödlich. 0,01 mg/g (0,1%ige Lösung) wurde ohne erkennbare Schädigungen vertragen.

Dosen von 0,01 mg/g Tier vor der Blausäureeinatmung einverleibt waren ohne Schutzwirkung. 0,1 mg/g verzögerten deutlich den Eintritt der Blausäurevergiftungssymptome. Bei Verabreichung dieser Dosis

---

[92] J. Amer. med. Ass. **100**, 1920 (1933). — [93] Verhandl. 14. internat. Kongr. Physiol. **211** (1932). — [94] Boll. Soc. Eustach. **31**, 121 (1933); zitiert nach Chem. Centralbl. **1933**, II, S. 2141.

wurden die Tiere durch Blausäure gelähmt, jedoch ohne reflexlos zu werden, während zu derselben Zeit bei den Kontrolltieren bereits der Tod eintrat. Nach der Einatmung erholten sich zwar die behandelten Tiere wieder, sie gingen aber nachträglich infolge Vergiftung durch die hohe Natriumbichromatmenge zugrunde. Vgl. Tabelle 9.

5. Methylenblau.

Nach Thunberg[95] (1918) wird die Oxydation von Bernsteinsäure zu Fumarsäure durch Muskelgewebe von Kaliumcyanid gehemmt, dagegen nicht bei gleichzeitiger Anwesenheit von Methylenblau. Auf Grund dieser Feststellungen prüfte Sahlin[96] (1926) im Tierversuch, inwieweit Methylenblau als Entgiftungsmittel für Blausäure in Frage kommt. Er fand an weißen Mäusen leichte Schutzwirkung durch den Farbstoff gegen Blausäureeinspritzung. In Übereinstimmung hiermit ergaben zahlreiche weitere Untersuchungen anderer Autoren ähnliche Ergebnisse, Eddy[97], Hug[84], Draize[39], Chen, Rose und Clowes[92], Hanzlik und Richardson[18]. Bei Blausäureeinatmung beobachtete Brooks[98] bei nicht tödlich vergifteten Ratten Beschleunigung der Erholung durch Methylenblaubehandlung. Trautmann[99] fand dagegen an Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen keine günstige Wirkung des Farbstoffes.

Von Geiger[100] wird über Erfolge mit Methylenblaubehandlung an Menschen berichtet. In drei Selbstmordversuchen sollen schätzungsweise 1 g bzw. 1,1 bzw. 6,5 g Kaliumcyanid in den Magen aufgenommen worden sein. Durch intravenöse Zufuhr von Methylenblau, im ersten Fall 50 ccm in den übrigen 100 ccm einer 1%igen Lösung seien die Vergifteten gerettet worden. Methylenblau wird daher in letzter Zeit zur Behandlung der Blausäurevergiftung besonders empfohlen, Hanzlik[101], vgl. auch Deutsch und Weiß[102].

Warburg[103] und Wendel[104] stellten bei Zugabe von Methylenblau zu roten Blutzellen in vitro Methämoglobin fest. Bereits Combemale[105] (1891) hatte im Blute von Hunden bei tödlicher Methylenblauvergiftung Methämoglobin gefunden; vgl. dagegen Brooks[106], Geiger[100]. Von einem Teil der Autoren wird die Blausäureentgiftung durch Methylenblau auf Bildung von Methämoglobin bzw. Cyanmethämoglobin zurückgeführt, Wendel[76, 107], Hug[74, 108].

---

[95] Skand. Arch. Physiol. **35**, 163 (1918). — [96] Ebenda **47**, 284 (1926). — [97] J. of Pharm. **39**, 271 (1930); **41**, 449 (1931). — [98] Amer. J. of physiol. **102**, 145 (1932); Proc. soc. exp. biol. and med. **29**, 1228 (1932). — [99] Publ. Health rep. **48**, 1443 (1933). — [100] J. Amer. med. assoc. **99**, 1944 (1932); **101**, 269 (1933). — [101] Ebenda **100**, 357 (1933); **102**, 1740 (1934). — [102] Wien. klin. Wschr. **1934**, Nr. 3 u. 20. — [103] Biochem. Z. **221**, 494 (1930). — [104] Proc. of soc. biol. and med. **27**, 624 (1930). — [105] C. r. Soc. Biol. **43**, 300 (1891). — [106] Amer. J. of physiol. **104**, 139 (1933); Science, New York **80**, 15 (1934). — [107] Ebenda **80**, 381 (1934). — [108] Rev. soc. Argent. biol. **8**, 523 (1932); C. r. Soc. Biol. **114**, 947 (1933).

Zur Stützung dieser Ansicht sind auch Versuche mit anderen Farbstoffen durchgeführt worden; z. B. besitzt Äthylenblau, kein Methämoglobinbildner, keinen Einfluß auf Vergiftung durch Natriumcyanid. Toluidinblau, ein Methämoglobinbildner, erwies sich an Tauben wirksamer als Methylenblau. Hierbei ist zu beachten, daß Toluidinblau nach Axmacher[109] auch die Sauerstoffaufnahme überlebender Gewebe steigern kann. 1-2-4-Dinitrophenol, das kein Methämoglobinbildner ist, aber bestimmte Oxydationsprozesse steigert, war ohne entgiftende Wirkung. Hanzlik und Richardson[18], Hug[41].

Bei der Methylenblauwirkung auf die Blausäurevergiftung kommen aber außer Methämoglobinbildung noch andere Momente in Frage. H. H. Meyer[110] denkt an Verdrängung des Cyanids aus dem Zentralnervensystem. Weiterhin sei auf die allgemein oxydationssteigernde Wirkung des Farbstoffs hingewiesen, Meyerhof[111], C. Heymans und Maigre[112], I. F. Heymans und C. Heymans[113]; diese ist in hämoglobinfreien Systemen durch Blausäure nicht hemmbar, Barron und Morton[114]; vgl. auch Solandt und Mitarbeiter[115].

In eigenen Versuchen wurde Methylenblau bei Blausäureeinatmung geprüft.

Zur Verwendung kam „Methylenblau-Nordmark", eine 1%ige sterile wässerige Lösung des Farbstoffs. Weiterhin „Chromosmon" (Curta, Berlin), eine sterile wässerige Lösung von Methylenblau und Glucose.

An Katzen ergab Versuch 1 (siehe Tabelle Nr. 10) rasche Erholung des nachträglich mit Methylenblau behandelten Tieres gegenüber einem Kontrolltier. Bei nochmaliger Verwendung desselben Tierpaares wurden die Tiere hinsichtlich der Behandlung getauscht und zwar erhielt das im Versuch Nr. 1 verwandte Kontrolltier diesmal eine subkutane Methylenblauinjektion $^1/_2$ Stunde vor der Blausäureeinwirkung. Auch in diesem Falle (Versuch 2) verlief die Blausäurevergiftung bei dem mit Methylenblau vorbehandelten Tier günstiger. Diese Versuche scheinen eine gewisse Wirkung des Farbstoffs zu zeigen. Demgegenüber war aber das Ergebnis der übrigen Versuche an Katzen praktisch negativ; es konnte hier weder mit Methylenblau noch mit Chromosmon eine günstige Wirkung auf die Erholung beobachtet werden, ebensowenig lebensrettende Wirkung. Dieses Beispiel zeigt eindringlich, wie außerordentlich vorsichtig Mitteilungen über einzelne günstige therapeutische Erfolge bei Gasvergiftungen beurteilt werden müssen.

Versuche an Kaninchen (Tabelle Nr. 11) ergaben in einem Falle bei vorheriger Anwendung der hohen Methylenblaudosis von 20 mg/kg eine

---

[109] Arch. f. exper. Path. **170**, 51 (1933). — [110] Wien. klin. Wschr. **47**, 773 (1934). — [111] Pflügers Arch. **149**, 250 (1912). — [112] Arch. intern. pharmacodyn. **26**, 129 (1922). — [113] Ebenda **26**, 443 (1922). — [114] J. of biol. Chem. **96**, 299 (1932). — [115] Proc. soc. exper. biol. and med. **31**, 539 (1934).

Tabelle 10. Wirkung von Methylenblau bei Vergiftung durch Blausäureeinatmung an Katzen.

Versuch Nr.	Versuchstier: Gewicht in kg	Versuchstier: Geschlecht	Blausäure: Analysierte Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung nach Min.	Behandlung: Substanz	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Verabreichung	Während der Einwirkung von HCN: Seitenlage nach Min.	Während der Einwirkung von HCN: Reflexe erloschen nach Min.	Während der Einwirkung von HCN: Befund bei Ende der HCN-Einwirkung	Nach der Einwirkung von HCN: Cornealreflexwiederkehr nach Min.	Nach der Einwirkung von HCN: Kopf erhoben nach Min.	Nach der Einwirkung von HCN: Vorderkörper aufger. n. Min.	Nach der Einwirkung von HCN: Spontanes Laufen n. Min.	Bemerkungen	Ergebnis: Schutzwirkung	Ergebnis: Heilwirkung
1	4,05	♂	130	6	Kontrolltier	4 ccm phys. NaCl-Lösung i.v.	sofort nach HCN	2½	5½	fast Atemstillstand	10	18	26	28	Überlebt		
	4,8	♂	130	7	Methylenblau 1%ige Lösg.	10 mg/kg i.v.	Dasselbe	3	7	Dasselbe	7	10½		16½	„		E +
2	4,05	♂	106	10½	Methylenblau 1%ige Lösg.	15 mg/kg subkutan	½ Std. vor HCN	7	9	„	7	9	11	12	„	(+)	
	4,8	♂	106	10½	Kontrolltier	6 ccm phys. NaCl-Lösg. subcutan	Dasselbe	4	8¼	„	9	10	17	19	„		
3	2,65	♀	95	7	Kontrolltier phys. NaCl-Lösung	2,65 ccm i.v.	sofort nach HCN	2½	5½	10 Atemzüge/Min.	9½		11½	17½	„		
	2,2	♀	95	7	Methylenblau 1%ige Lösg.	10 mg/kg i.v.	Dasselbe	2½	5½	Dasselbe	10		18	19	„		E 0
	2,7	♀	95	7	Chromosmon	2,7 ccm i.v.	„	2½	6	8 Atemz./Min.	12	16½	19½	20	„		E 0
4	3,35	♂	110	7	Kontrolltier	3,35 ccm phys. NaCl-Lösung i.v.	„	3½	5	fast Atemstillstand	3¼		6	11½	Nach 1 Std. Taumeln überlebt		
	3,3	♂	110	7	Methylenblau 0,1%ige Lösg.	1 mg/kg i.v.	„	3¼	6	Dasselbe	8¼	10¾	16	23	Nach 1 Std. o. b. B. überl.		E(+)
5	2,7	♀	130	14	Kontrolltier	—	—	2	5	Atemstillstand, Herz schlägt noch					† 1 Min. nach Herausnahme		
	2,8	♂	130	14	Methylenblau 1%ige Lösg.	10 mg/kg i.v.	sofort nach HCN	3½	5	Atemstillstand, Herz schlägt					† 2 Min. nach Herausnahme		0
6	3,1	♂	97	14¼	Kontrolltier	4,65 ccm phys. NaCl-Lösung i.v.	Dasselbe	7½	10½	fast Atemstillstand	11	14½	19	46	In nächsten 24 Std. matt, überlebt		
	3,1	♂	97	14¼	Chromosmon	4,65 ccm i.v.	„	3¾	6½	Dasselbe					† 4 Min. nach Herausnahme		0

gewisse Schutzwirkung. Dosen von 0,1—10 mg/kg waren wirkungslos. Durch nachträgliche Einverleibung von Methylenblau konnte die Erholung der Tiere praktisch kaum beeinflußt werden.

Bei Mäusen (Tabelle 11) war der Eintritt der Blausäurevergiftungssymptome bei der höchsten angewandten Dosis von 0,1 mg Methylenblau pro Gramm Tiergewicht verzögert. Kleinere Dosen von 0,001—0,01 ergaben keine deutliche Schutzwirkung. Wurde der Farbstoff sofort nach Blausäureeinatmung weißen Mäusen intraperitoneal einverleibt, so konnte weder die Erholung der Tiere beschleunigt werden, noch wirkte das Präparat bei mit tödlichen Dosen vergifteten Tieren lebensrettend.

Tabelle 11. Wirkung von Methylenblau bei Vergiftung durch Blausäureeinatmung an weißen Mäusen und Kaninchen.

Substanz	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Verabreichung	Blausäure: Analytische Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung in Min.	Tierart	Ergebnis: Schutzwirkung	Ergebnis: Heilwirkung
Methylenblau	0,001 mg/g i.p.	1/2 Std. vor HCN	240	29	w. Mäuse	(+)	
	0,01 „ „	1/4 „ „ „	230	4	„	0	
	0,01 „ „	1 1/4 „ „ „	230	5	„	0	
	0,1 „ „	1/2 „ „ „	240	40	„	+	
	0,1 „ „	sofort nach „	190	10–13	„		0
	0,1 „ „	„ „ „	210	5–6	„		E 0
	0,1 mg/kg i.v.	3 Min. vor „	120	90	Kaninchen	0	
	1,0 „ „	5 „ „ „	120	90	„	0	
	10 „ „	18 „ „ „	100	90	„	0	
	20 „ „	16 „ „ „	100	90	„	+	
	2 „ „	sofort nach „	220	10–12	„		E(+)
Methylenblau + Coramin	0,05 mg/g i.p.	„ „ „	190	4	w. Mäuse		0
	0,025 „ „						
Methylenblau + Coramin	0,1 „ „	„ „ „	190	3	„		E(+)
	0,025 „ „						

Zeichenerklärung: i.p. = intraperitoneal; i.v. = intravenös.

Methylenblau (bzw. Chromosmon) erwies sich unter den vorliegenden Versuchsbedingungen gegenüber eingeatmeter Blausäure wenig wirksam. Die Wirkung an Katzen unterschied sich hierbei kaum von der Wirkung an Kaninchen und Mäusen.

Die Anwendung von Methylenblau als Entgiftungsmittel bei Blausäureeinatmung bietet nach meinen Tierversuchen keine wesentlichen Vorteile. Auch fiel in den Tierversuchen die geringe therapeutische Breite auf. Nach Nadler, Green und Rosenbaum[116] ist auch die intravenöse Ein-

[116] Amer. J. med. sci. **188**, 15 (1934).

verleibung therapeutischer Dosen beim Menschen durchaus nicht harmlos. Nach Macht und Harden[117] bestehen weitgehende Unterschiede in der Reinheit der medizinisch gebrauchten Methylenblaupräparate; dieser Einwand dürfte jedoch für deutsche Verhältnisse weniger zutreffend sein. Vgl. auch Mayer und Nichita[118], Führer[119], dort weitere Literatur über Nebenwirkungen.

Kombination von verschiedenen Mitteln.

Nach Hug[120], Buzzo und Carratala[121], Chen, Rose und Clowes[122], Hanzlik und Richardson[18], besitzen Kombinationen von Natriumnitrit und Natriumthiosulfat, Natriumnitrit und Natriumtetrathionat, Amylnitrit und Natriumthiosulfat potenzierte Wirkung. Nach Sakurai[90] wird die Nitritvergiftung durch Zufuhr von Natriumthiosulfat abgeschwächt. Dies bezieht sich wohl in erster Linie auf die Regeneration des durch Natriumnitrit veränderten Blutfarbstoffs.

Auch von Oxantin und Natriumthiosulfat wird über potenzierte Wirkung berichtet, Turner und Hulpieu[123], C. Heymanns und Handovsky[124].

Von Viana, Cagnoli und Cendan[125] sollen zwei Fälle von Selbstmordversuchen (Kaliumcyanid) durch kombinierte Behandlung mit Einatmung von Amylnitrit und Einspritzung von Natriumnitrit und Natriumthiosulfat erfolgreich behandelt worden sein. Über einen dritten Fall siehe bei Hug[41].

In eigenen Versuchen wurde an Katzen die Kombination Natriumnitrit und Natriumthiosulfat gegen eingeatmete Blausäure geprüft, vgl. Tabelle 12. Zuerst wurde hierbei Natriumnitrit in 1 oder 1,5%iger Lösung, dann Natriumthiosulfat in 50%iger Lösung nach der Blausäureeinatmung intravenös verabreicht. Bei Zufuhr von 5 mg Natriumnitrit/kg Tier und 0,5 g/kg Natriumthiosulfat war die Erholung des behandelten Tieres gegenüber dem Kontrolltier beschleunigt. Bei Behandlung mit 10 mg/kg Natriumnitrit und 0,5 g/kg Natriumthiosulfat konnten die ersten Symptome der Erholung, Wiederkehr der Reflexe und Rückgang der Lähmung, in der Regel etwas früher beobachtet werden. Die weitere Erholung schritt bei derartig behandelten Tieren jedoch wesentlich langsamer vorwärts. Es zeigten sich in den folgenden Stunden besonders Gleichgewichtsstörungen, auch war das Allgemeinbefinden der Tiere, z. B. die Freßlust, längere Zeit herabgemindert als bei den Kontrolltieren. Durch die kombinierte Behandlung mit Natriumnitrit und Natriumthiosulfat war

---

[117] Ann. int. med. **7**, 738 (1933). — [118] Ann. physiol. et physico-chim. biol. **4**, 933 (1928). — [119] Heffter-Heubners Handb. d. exper. Pharmakol. **1**, 1268 (1923). — [120] Rev. soc. argent. biol. **9**, 91 (1932); C. r. Soc. Biol. **114**, 87, 711 (1933); **115**, 462 (1934). — [121] Semana méd. **40**, I, 1966 (1933). — [122] J. of Pharmacol. **51**, 132 (1934); vgl. auch Fußnote 16 und 40. — [123] Ebenda **48**, 445 (1933). — [124] C. r. Soc. Biol. **117**, 83 (1934). — [125] Ebenda **115**, 1649 (1934).

Tabelle 12. Wirkung von Natriumnitrit und Natriumthiosulfat auf durch Blausäureeinatmung vergiftete Katzen.

Versuch Nr.	Versuchstier: Gewicht in kg	Versuchstier: Geschlecht	Blausäure: Analysierte Konzentration in mg/cbm	Blausäure: Dauer der Einwirkung in Min.	Behandlung: Substanz	Behandlung: Menge	Behandlung: Zeit der Verabreichung	Während der HCN-Einwirkung: Seitenlage nach Min.	Während der HCN-Einwirkung: Cornealreflex erloschen nach Min.	Während der HCN-Einwirkung: Atmung bei Herausnahme	Nach der HCN-Einwirkung: Wiederkehr d. Cornealreflexes nach Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Erhebung des Kopfes n. Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Aufrichten des Vorderkörpers nach Min.	Nach der HCN-Einwirkung: Spontanes Laufen n. Min.	Bemerkungen	Ergebnis Heilwirkung
1	2,1	♀	86,4	9¼	phys. NaCl-Lösung	5 ccm i.v.	2 Min. nach HCN	6	7¾	fast Atemstillstand	14	19	23	36	In nächsten 24 Std. matt, überleben	E +
	2,1	♀		9¼	Na-Nitrit Na-Thiosulfat	5 mg/kg i.v. 0,5 g/kg i.v.	1 „ „ „ 1½ „ „ „	5½	8½	Dasselbe	8	12	15	15		
2	3,45	♂	104	11½	phys. NaCl-Lösung	5 ccm i.v.	2 „ „ „	4½	10½	15 Atemz./Min.	4	9	12	13	Nach 2 Std. laufen die Tiere ohne Gleichgewichtsstör.	E 0
	3,65	♂		11½	Na-Nitrit Na-Thiosulfat	5 mg/kg i.v. 0,5 g/kg i.v.	1 „ „ „ 1½ „ „ „	4	8	fast Atemstillstand	9	14	24	32½		
3	3,5	♂	89	11	phys. NaCl-Lösung	5 ccm i.v.	2 „ „ „	7	9½	15 Atemz./Min.	12½	18¾	20	26	Weiterhin Erholung b. Kontrolltier rascher, überleben	E 0
	3,1	♂		11	Na-Nitrit Na-Thiosulfat	10 mg/kg i.v. 0,5 g/kg i.v.	½ „ „ „ 1½ „ „ „	5¼	8	13 „ „	12	17	20	22½		
4	3,1	♂	58	18	phys. NaCl-Lösung	5 ccm i.v.	2 „ „ „	14	17	24 „ „	10½	12	13	15	Weitere Erholung des Kontrolltieres rasch., überleben	E 0
	3,1	♂		18	Na-Nitrit Na-Thiosulfat	10 mg/kg i.v. 0,5 g/kg i.v.	1½ „ „ „ 1½ „ „ „	10¾	12	10 „ „	8	10	12	16		
5	3,7	♂	78	30	phys. NaCl-Lösung	5 ccm i.v.	1 „ „ „	12	16	10 „ „	9½	19	34	34½	Weitere Erholung des Kontrolltieres rasch., überleben	E 0
	3,1	♂		30	Na-Nitrit Na-Thiosulfat	10 mg/kg i.v. 0,5 g/kg i.v.	1½ „ „ „ 2 „ „ „	16	20	12 „ „	10	18	32	35		

demnach keine stärkere Einwirkung auf den Verlauf der Erholung festzustellen, wenn auch eine gewisse Wirksamkeit vorhanden sein dürfte.

Weiterhin sind folgende Kombinationen von Mitteln geprüft worden: Benzoylperoxyd und kolloidales Eisen, Benzoylperoxyd und kolloidales Mangandioxyd (vgl. Tabelle 3, S. 567); Natriumnitrit und Adrenalin, Amylnitrit und Adrenalin (vgl. Tabelle 9, S. 579); Methylenblau und Traubenzucker = Chromosmon (vgl. Tabelle 10, S. 583); Methylenblau und Coramin (vgl. Tabelle 11, S. 584).

II. Versuche am isolierten Froschherzen.

Zum näheren Studium des Wirkungsmechanismus der Methämoglobinbildner schien ein möglichst hämoglobinfreies Organ besonders geeignet. Hierzu wurde das isolierte Froschherz gewählt.

Mit Rücksicht auf ihre praktische Anwendung wurden am isolierten blausäurevergifteten Froschherzen auch Herzmittel, Gefäßmittel und Analeptica eingehender geprüft und weiterhin Untersuchungen mit Substanzen der Schwefelgruppe, Carbonylverbindungen, und mit Alkalien vorgenommen.

Methodik. Die Versuche wurden nach der Anordnung von Straub in den Monaten Februar bis Mai an isolierten Temporarienherzen ausgeführt. Füllung der Herzkanüle stets 1 ccm. Zu den Versuchen diente frisch destillierte Blausäure. Alle Lösungen der Blausäure und der angewandten Substanzen waren mit der üblichen Froschringerlösung aus doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Meist erfolgte die Prüfung der Gegenmittel in der Weise, daß das Herz durch Blausäure soweit vergiftet wurde, bis die Kontraktionshöhe nur noch $^1/_2$ bis $^1/_3$ der ursprünglichen ausmachte, dann wurde das Gegenmittel angewandt. In einer Reihe von Versuchen erfolgte die Zugabe der Gegenmittel gleichzeitig mit der Blausäure, zum Teil erst beim Herzstillstand.

Zu den Versuchen besonders mit Alkalicarbonaten wurden p_H-Bestimmungen kolorimetrisch nach der Tüpfelmethode ausgeführt. Hierzu Entnahme jeweils eines Tropfens aus der Straubschen Kanüle. Maßgebend für die Angabe des p_H-Wertes war der Farbton kurz nach Einfallen des Tropfens in die Indikatorlösung. Auf diese Weise konnten natürlich nur angenäherte p_H-Werte ermittelt werden.

Zur Kontrolle wurden mit größeren Flüssigkeitsmengen in entsprechenden Modellversuchen die Wasserstoffionenkonzentrationen nach der Chinhydronmethode bestimmt. Es ergab sich, daß die kolorimetrisch ermittelten p_H-Werte durchschnittlich um etwa 0,1 nach der sauren Seite verschoben waren.

A. Vorversuche mit Blausäure am isolierten Froschherzen.

Versuche am isolierten Froschherzen liegen bereits von Loewi[126] vor (Anordnung von Williams).

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen wurde von mir folgendes beobachtet:

1 : 50000 HCN: Geringe Verminderung der systolischen Kontraktion, leichte Erhöhung der Schlagfrequenz. Spontan vollständige Wiederherstellung nach 20—25 Min.

[126] Arch. f. exper. Path. **38**, 127 (1897).

1 : 25000 HCN: Verminderung der systolischen Kontraktion etwa auf die Hälfte unter Verlangsamung der Schlagfolge. Spontan vollständige Wiederherstellung nach 30—40 Min.

1 : 10000 HCN: Herzstillstand in Diastole nach 20—40 Min. Vielfach spontan Erholung nach etwa 40 Min. oder später.

1 : 5000 HCN: Diastolischer Herzstillstand nach 5—25 Min., durch Auswaschen teilweise reversibel, ganz vereinzelt spontan Erholung.

1 : 1000 HCN: Diastolischer Herzstillstand nach 1—20 Min.

1 : 500 HCN: Diastolischer Herzstillstand nach $^1/_2$—7 Min.

Nach meinen Versuchen kann demnach als Grenzkonzentration, bei der Stillstand einzutreten pflegt, 1 : 5000—1 : 10000 bezeichnet werden.

Diese Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit Loewi überein. Martini[127] hebt die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Stärke der Blausäurewirkung am Froschherzen hervor. Im sauren Milieu erwies sich Blausäure giftiger als im alkalischen. Er erklärt die Unterschiede mit dem verschiedenen Eindringungsvermögen der Blausäure ins Gewebe je nach der Reaktion.

B. Entgiftungsversuche am isolierten Froschherzen.

Versuche mit Gegenmitteln am Froschherzen bei Blausäurevergiftung liegen von Neufeld[128], Hedbom[129] (Antiarin) vor. Weiterhin Untersuchungen von Freund[130] und Mitarbeitern, die die Wirkung von Adrenalin, Glykogen, Traubenzucker, Glykokoll, Alanin, Oxantin, Glycerinaldehyd und Methylenblau an Froschherzen prüften, bei denen die Sauerstoffaufnahme durch Kaliumcyanid unterbunden war; Combes[131] (Natriumthiosulfat, isoliertes Krötenherz).

Die folgenden eigenen Versuche wurden an Froschherzen ausgeführt, die durch Blausäure 1 : 5000 vergiftet worden waren, soweit nicht andere Angaben vorliegen.

Substanzen der Schwefelgruppe.

Sulfur colloid. (Heyden) in Konzentrationen 1 : 2000—1 : 8000 (in Ringerlösung) beschleunigte in einzelnen Fällen die Erholung des durch Blausäure geschädigten Herzens. Wirkung unsicher.

Natriumthiosulfat in Konzentrationen 1 : 130—1 : 1600, sowie

Natriumtetrathionat in Konzentrationen 1 : 100—1 : 900 waren ohne günstigen Einfluß.

---

[127] Arch. intern. pharmacodyn. **43**, 63 (1932). — [128] Stud. physiol. Inst Breslau, 31. Heft, S. 97, Leipzig 1895. — [129] Arch. f. exper. Path. **45**, 317 (1901). — [130] Freund u. König: Ebenda **125**, 193 (1927); **126**, 129 (1927); Casser: Ebenda **149**, 240 (1930); vgl. ebenda **124**, 248 (1927); **127**, 349 (1928); **134**, 29 (1928). — [131] C. r. Soc. Biol. **97**, 1240 (1927); vgl. de Somer: Arch. intern. pharmacodyn. **24**, 1 (1914/18), Natriumthiosulfat gegen Malonnitril am isolierten Froschherzen.

Goldchlorid.

Goldchlorid ($AuCl_3 . NaCl$) in Konzentrationen 1 : 3600—1 : 100000 ohne günstigen Einfluß. (Die Schwermetallverbindung ist selbst sehr giftig. Durch 1 : 10000 Herzstillstand nach wenigen Minuten.)

Carbonylverbindungen.

Aceton in Konzentrationen 1 : 400—1 : 2000, sowie

Glucose in Konzentrationen 1 : 400—1 : 1000 waren ohne günstigen Einfluß.

Oxantin in Konzentrationen 1 : 100—1 : 500 verzögerte die Blausäurewirkung, verstärkte die systolischen Kontraktionen, beschleunigte die Erholung.

Methämoglobin und Methämoglobinbildner.

Reines Methämoglobin (vom Schwein) in Konzentrationen 1 : 20 verhinderte den Herzstillstand durch Blausäure. Geringere Konzentrationen waren weniger wirksam.

Natriumnitrit in Konzentrationen 1 : 5000—1 : 100000 war ohne günstigen Einfluß.

Methylenblau (Nordmark) in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000, Methylenblau + Traubenzucker (Chromosmon) in Konzentrationen 1 : 1000 —1 : 100000 (bezogen auf Methylenblau) verstärkten vorübergehend die Kontraktionen, Herzstillstand jedoch nicht verhindert. (Der Farbstoff erwies sich am Herzen relativ giftig: durch 1 : 1000 Herzstillstand nach einigen Minuten; durch 1 : 10000 vorübergehend starke Schädigung der Herzarbeit.)

Alkalicarbonate.

Natriumbicarbonat in Konzentrationen 1 : 2500—1 : 5000 verzögerte die Blausäurewirkung.

In Konzentrationen 1 : 1000 verhinderte es sicher den Herzstillstand.

Durch Natriumbicarbonat 1 : 350 wurde das mit Blausäure 1 : 200 vergiftete Froschherz am Schlagen erhalten. Zusatz von Natriumbicarbonat entgiftete demnach noch eine 25—50fache sonst zum Herzstillstand führende Blausäurekonzentration.

Bei Natriumbicarbonatzusatz zu dem mit Blausäure vergifteten Herzen erreichten die Kontraktionen allerdings meist nur $^2/_5$—$^4/_5$ der ursprünglichen Höhe. Die Herzfrequenz jedoch war nach Entgiftung mit Natriumbicarbonat oft kaum geändert.

Durch Zusatz von Gummi arab. zu der Natriumbicarbonatlösung wurde nach Blausäurevergiftung die ursprüngliche Schlaghöhe meist wieder völlig erreicht (Calciumwirkung?). Gummi arab. in Froschringerlösung besaß nur vorübergehend günstige Wirkung.

Tabelle 13. Wirkung von Natriumbicarbonat auf das durch Blausäure vergiftete isolierte Froschherz.

Nr.	Gegenmittel: Substanz	Gegenmittel: Konzentration	Gegenmittel: Anwendung in Min. n. HCN	Konzentration der HCN	Wirkung	p_H kolorimetrisch in Froschkanüle: bei HCN-Einwirkung	p_H kolorimetrisch in Froschkanüle: Min. nach $NaHCO_3$-Zusatz
1	—	—	—	1:5000	Herzstillst. n. $^1/_2$ Std.		
2	$NaHCO_3$	1:5000	$2^1/_2$	1:5000	Vorübergehend geringe Vermehrung d. durch HCN verminderten Schlaghöhe. Herzstillstand nach 37 Min.; nach 40 Min. spontan Erholung.	6,2	2′: 6,5 50′: 6,2
3	$NaHCO_3$	1:2500	3	1:5000	Vorübergehend geringe Vermehrung d. durch HCN verminderten Schlaghöhe, dann langs. Abnahme. Nach 50 Min. Schlaghöhe $^2/_5$ der ursprüngl.	6,0	3′: 6,6 14′: 6,5
4	$NaHCO_3$	1:1000	$2^1/_2$	1:5000	Vermehrung d. durch HCN verminderten Schlaghöhe auf etwa $^4/_5$ der ursprüngl. Herzstillstand verhindert.		
5	—	—	—	1:1000	Herzstillstand nach 6 Min.	vor HCN: 6,0	n. HCN: 6,0
6	$NaHCO_3$	1:1000	$1^1/_2$	1:1000	Herzstillstand verhindert. Anstieg der Schlaghöhe innerhalb 70 Min. auf $^4/_5$ d. ursprünglichen Wertes.		6′: 7,5 70′: 6,4
7	$NaHCO_3$	1:500	$1^1/_2$	1:1000	Herzstillstand verhindert; Schlaghöhe nach $^1/_2$ Std. der Hälfte, nach $1^1/_2$ Std. $^3/_4$ d. ursprüngl. Wertes.	6,0	17′: 7,8
8	—	—	—	1:500	Herzstillst. n. 2 Min.		
9	$NaHCO_3$	1:500	2	1:500	Herzstillstand verhindert; Schlaghöhe nach $^1/_2$ Std. die Hälfte, n. 9 Std. $^2/_5$ d. ursprünglichen Wertes.		30′: 7,2 9 Std.: 7,2
10	—	—	—	1:200	Herzstillst. n. 2 Min.		
11	$NaHCO_3$	1:300	$1^1/_2$	1:200	Fast Herzstillstand n. 30 Min.; spontan Erholung.		
12	$NaHCO_3$	1:300	$^3/_4$	1:140	Herzstillst. n. 1 Min.	6,0	7,8
13	$NaHCO_3$	1:350	gleichzeitig	1:140	Herzstillstand nach $1^1/_2$ Min.	6,2	7,8

Natriumcarbonat wirkte in ähnlicher Weise am vergifteten Herzen wie Natriumbicarbonat.

Der p_H-Wert des Froschringers* betrug 6,9 (Chinhydronmethode), Blausäure 1 : 5000 und 1 : 1000 p_H 6,8—6,9 (Chinhydronmethode). Am arbeitenden Froschherzen wurde bei Blausäure 1 : 1000—1 : 5000 ein p_H von 6,0—6,4 bestimmt (kolorimetrisch). Durch Zusatz von Natriumbicarbonat wurde der p_H bis auf 7,8 verschoben; vgl. Tabelle 13.

Herzmittel, Gefäßmittel, Analeptica.

k-Strophanthin in Konzentrationen 1 : 200000—1 : 10000000 regte nach Blausäure-Herzstillstand wohl einzelne Kontraktionen an, die Wirkung war aber unsicher.

Spartein. sulf. in Konzentrationen 1 : 50000—1 : 1000000 war ohne günstigen Einfluß.

Durch 1 : 10000 war die Blausäurewirkung gelegentlich verzögert.

Adrenalin in Konzentrationen 1 : 500000 -1 : 2000000 verursachte starke Anregung. Herzstillstand nicht verhindert; nach Stillstand zugesetzt, Anregung zu einzelnen Kontraktionen bzw. Kontraktionsgruppen.

Coffein.-Natrium benzoic. in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000. Kräftige Kontraktionssteigerung, Stillstand verzögert, aber nicht verhindert.

Zusatz von Traubenzucker zu Coffein in Konzentrationen 1 : 100 —1 : 2000 ohne weiteren Einfluß.

Kampfer in Konzentrationen 1 : 5000—1 : 20000 bewirkte sehr geringe Verstärkung der systolischen Kontraktionen, sonst ohne günstigen Einfluß.

Cardiazol in Konzentrationen 1 : 500—1 : 2000 verstärkte die Systole, verzögerte den Herzstillstand; in einzelnen Fällen wurde Herzstillstand verhindert bzw. aufgehoben (Konzentration 1 : 1500).

Tetrazol** in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000 zeigte nur angedeutet Cardiazolwirkung.

Coramin in Konzentrationen 1 : 5000—1 : 100000 ohne besondere Wirkung. Herzstillstand in einzelnen Fällen vorübergehend aufgehoben.

Sympatol in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 100000 verstärkte in den höheren Konzentrationen vorübergehend die Kontraktionen, verhinderte aber den Herzstillstand nicht.

Hexeton in Konzentrationen 1 : 100000—1 : 500000, sowie

Icoral in Konzentrationen 1 : 10000—1 : 100000 waren ohne günstigen Einfluß.

---

* Vgl. Haffner in Heffter-Heubners Handb. d. exper. Pharmakol. III, 1, S. 133 (1927). — ** Tetrazol, der Grundkörper des Cardiazols, wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Geh. Prof. Dimroth, Vorstand des chem. Universitäts-Instituts Würzburg, zur Verfügung gestellt; vgl. Dimroth u. Fester: Ber. Chem. Ges. **1910**, 2, 2219.

Glykokoll in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000, sowie

α-Alanin in Konzentrationen 1 : 1000—1 : 10000 waren ohne günstigen Einfluß.

Der negative Ausfall der Versuche mit Glucose, Alanin steht im Einklang mit den Untersuchungen von Freund[130] und dürfte mit den jahreszeitlichen Schwankungen der Reaktionsfähigkeit des Froschherzens gegenüber derartigen Substanzen zusammenhängen (vgl. König[130]). Mit Glykokoll, Glucose + Methylenblau (Chromosmon) sah ich, hier im Gegensatz zu Freund, keine Wirkung.

III. Über den Einfluß der Behandlung auf die Wasserstoffionenkonzentration im Blute bei Blausäurevergiftung.

Nach den klassischen Untersuchungen von Geppert[132] (1889) beruht das Wesen der Blausäurevergiftung in erster Linie auf Oxydationshemmung in den Geweben. Unter dem Einfluß der Oxydationshemmung sind Änderungen im Säure-Basenhaushalt des Organismus zu erwarten. Eine Untersuchung, inwieweit durch Behandlung derartige Störungen beeinflußt werden können, hat theoretisches und auch praktisches Interesse. Zur Prüfung dieser Frage schienen zunächst Untersuchungen über p_H-Veränderungen im Blute durch Blausäureeinatmung und bei Behandlung besonders geeignet.

Methodik. Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration erfolgte mit venösem Blut in der Spritzenelektrode nach Häbler[133] mit stehender Wasserstoffblase. Messung gegen eine gesättigte Kalomelelektrode bei Zimmertemperatur von 20—22° C. Vielfach ausgeführte Doppelbestimmungen wiesen Unterschiede im p_H um höchstens 0,04 auf. Zu jeder Bestimmung wurden nur geringe Blutmengen, etwa 0,5 ccm, benötigt, so daß bei Reihenversuchen eine Aderlaßwirkung auf den p_H kaum in Frage kam.

Die Blutentnahmen erfolgten vor und mehrfach nach der Blausäureeinwirkung. Jede Erregung des Tieres wurde hierbei möglichst vermieden.

Bei einem Kontrollversuch, unter denselben Bedingungen wie bei Blausäureeinatmung durchgeführt, ergaben sieben Doppelbestimmungen innerhalb 3 Stunden Schwankungen von + 0,04 und — 0,02 um den Mittelwert.

Die Vergiftung der Tiere wurde in der S. 559 beschriebenen Apparatur im strömenden Blausäureluftgemisch vorgenommen.

A. Vorversuche über den Einfluß der Blausäureeinatmung auf den p_H im Blute.

Von Geppert liegen erste Angaben über den Einfluß der Blausäure auf den Gasstoffwechsel vor. Über weitere Versuche mit Alkalicyaniden vgl. Gesell[134] und Mitarbeiter, Kudo[135], Nakatsugawa[136]. Nach

[132] Z. klin. Med. **15**, 239 (1889). Durch kleinste Blausäuremengen wird die Gewebsatmung gesteigert; vgl. Kisch: Biochem Z. **263**, 187 (1933). — [133] Z. f. d. ges. exper. Med. **94**, 596 (1934). — [134] Amer. J. Physiol. **100**, 227 (1932). — [135] J. of orient. Med. **15**, 26 (1931). — [136] Fol. endocrin. jap. **9**, 99 (1934).

Zillessen[137], Gesell[134], Turner und Hulpieu[123] kommt es bei Blausäurevergiftung zu starker Zunahme der Milchsäure im Blute; vgl. auch Handovsky[138], Bornstein und Roese[139].

Untersuchungen über den Einfluß der Blausäureeinatmung auf den p_H des Blutes liegen meines Wissens bisher nicht vor, daher folgende eigene Versuche.

In einem Versuch wirkte eine niedrige Konzentration (62 mg HCN/cbm) 3 Stunden auf ein Tier ein, so daß es außer mäßiger Atembeschleunigung nicht zu sonstigen bemerkenswerten Vergiftungserscheinungen kam. Blutentnahmen und p_H-Bestimmungen 6, 21, 42 Minuten, 1, $3^3/_4$ Stunden nach der Blausäureeinwirkung ergaben lediglich eine leichte Verschiebung nach der alkalischen Seite mit einer maximalen Abweichung um 0,15 vom Ausgangswert vor der Blausäureeinatmung.

In den übrigen Versuchen mit höheren Konzentrationen (93—190 mg HCN cbm, siehe Abbildung S. 595, in der drei Beispiele der ausgeführten Versuche wiedergegeben sind) trat in allen Fällen Lähmung der Tiere ein. Die Tiere wurden aus dem Blausäureluftgemisch sofort nach Eintritt des reflexlosen Stadiums bei erhaltener Atmung entfernt. Die p_H-Bestimmungen unmittelbar nach Herausnahme der Tiere aus dem Versuchsraum ergaben eine deutliche Verschiebung nach der alkalischen Seite hin. Dieser Anstieg des p_H kann auf die durch Blausäure gesteigerte Atmung und dadurch erfolgende erhöhte Kohlensäureausscheidung zurückgeführt werden*. Etwa $^1/_4$ Stunde nach der Blausäureeinwirkung war ein mehr oder weniger starker Abfall nach der sauren Seite nachzuweisen. Der geringste Wert des p_H wurde unter den vorliegenden Versuchsbedingungen bei einer größeren Anzahl von Versuchen 45—40 Minuten nach der Blausäureeinatmung erreicht. Dann erfolgte im Verlauf von 1—2 Stunden wieder Anstieg des p_H oft unter Überschreitung des normalen Ausgangswertes. Das Ausmaß der Verschiebung nach der sauren Seite hin ist zu groß, um sie lediglich als kompensatorische Acidosis nach der anfänglichen Alkalose aufzufassen. Vielmehr handelt es sich wohl hier um Anhäufung saurer Produkte im Blute infolge der durch Blausäure gestörten Oxydationen. Besonders auffällig war, daß die größte Abweichung des p_H nach der sauren Seite zu einer Zeit eintrat, in der die Erholung wieder eingesetzt hatte, und die Tiere schon wieder die ersten Laufversuche unternahmen.

B. Änderung des p_H im Blute bei Behandlung der Blausäurevergiftung.

Es wurde geprüft, ob die Wasserstoffionenkonzentration im Blute bei Blausäurevergiftung durch Traubenzucker, Dioxyaceton, Natrium-

[137] Z. physiol. Chem. **15**, 387 (1891). — [138] Arch. f. exper. Path. **135**, 143 (1928). — [139] Ebenda **145**, 277 (1929).

* Der Anstieg des p_H ist nur dann nach der Blausäureeinatmung nachweisbar, wenn das Tier sogleich nach Eintritt des reflexlosen Stadiums aus dem Blausäuregemisch herausgenommen wird, also nicht noch längere Zeit der Blausäure ausgesetzt bleibt.

carbonat, Insulin, Methylenblau und Einatmung von Sauerstoff beeinflußt werden kann.

Traubenzucker. Die Glykose ist wiederholt, jedoch mit wechselnden Ergebnissen als Blausäuregegenmittel geprüft worden. Nach den Untersuchungen von Forst[140] und von Moretti und Muscolino[141] bei experimenteller Vergiftung durch Blausäureeinspritzung, von Schwab[142] bei Blausäureeinatmung besteht kein Zweifel, daß vorherige Einverleibung von Glykose eine gewisse Schutzwirkung ausübt. Nach Wiegand[143] wirkt Glucose der durch Blausäure gehemmten Atmung isolierter Gewebe entgegen.

Bei vorheriger Traubenzuckereinverleibung wurde von mir in Übereinstimmung mit den genannten Untersuchungen Verzögerung der Blausäurevergiftungssymptome beobachtet. Die p_H-Bestimmungen ergaben in diesem Falle (2 g Glucose/kg Tier intravenös 10 Minuten vor Blausäureeinatmung) bereits unmittelbar nach der Blausäureeinatmung den geringsten Wert im p_H. Die starke Senkung dauerte etwa 40 Minuten lang, dann erfolgte Wiederanstieg und $2^1/_2$ Stunden später war der ursprüngliche p_H-Wert wieder erreicht. Vorherige Einverleibung von Glucose hatte demnach keinen günstigen Einfluß auf die p_H-Kurve. Es mag dies im Zusammenhang damit stehen, daß Glucose-Injektionen eine Acidosis begünstigen können.

Bei Glucoseinjektionen nach Blausäureeinatmung (bis 4 g Glucose/kg intravenös 2 Minuten nach HCN) wurde der Abfall nach der sauren Seite hin ebenfalls nicht aufgehalten, jedoch verlief hier der Wiederanstieg zu normalen Werten etwas rascher als bei unbehandelten Tieren. Vgl. Kurve für Glucose in Abbildung S. 595.

Dioxyaceton (Oxantin). Die Substanz schützt nach Forst[140] in erheblichem Umfang gegen eingespritzte bzw. peroral zugeführte Blausäure, vgl. auch Schwab[142], Turner und Hulpieu[123], Wiegand[143], C. Heymans und Handovsky[124]. Die Entgiftung wird hierbei ebenso wie bei der Glucose auf Bildung des Cyanhydrins zurückgeführt, außerdem soll der Verbindung noch eine spezifisch atmungsfördernde Wirkung zukommen (Forst).

Nach Einverleibung von Oxantin (1 g/kg intravenös 2 Minuten nach HCN) verlief die Blausäure-p_H-Kurve etwa in derselben Weise wie bei nachträglicher Verabreichung von Glucose. Der Abfall nach der sauren Seite hin konnte nicht wesentlich beeinflußt werden, jedoch erfolgte der Anstieg zum Normalwert rascher als bei unbehandelten Tieren.

---

[140] Arch. f. exper. Path. **128**, 1 (1928); dort weitere Literatur. Untersuchungen mit anderen Zuckerarten und über den Wirkungsmechanismus: Ebenda **167**, 108 (1932); vgl. hierzu auch Marshall u. Rosenfeld: J. of Pharmacol. **52**, 445 (1934). — [141] Arch. farmacol. sper. **51**, 135, 167 (1930). — [142] Z. f. d. ges. exper. Med. **67**, 513 (1929). — [143] Arch. f. exper. Path. **163**, 150 (1931).

Natriumcarbonat. Durch nachträgliche Einverleibung von Natriumcarbonat (0,2—0,4 g/kg 5%ige Lösung intravenös 2—9 Minuten nach HCN) wurde der p_H-Abfall erheblich gemildert, dann kam es zu einem mehrstündigen Anstieg nach der alkalischen Seite hin. Es ist naheliegend, diese Wirkung rein chemisch als Neutralisationsreaktion aufzufassen. Die Versuche am isolierten Froschherzen zeigten jedoch, daß dem Carbonat bzw. Bicarbonat vielleicht außerdem eine spezifische Wirkung zukommt.

Insulin (Schering). Insulin gilt als sehr stark wirksames oxydationssteigerndes Hormon*. Mit Insulin als Blausäuregegenmittel liegen Versuche von Szolnoki[144], Rosenberg[145] und Forst[140] vor; weiterhin Untersuchungen japanischer Autoren, Kudo[146] u. a., über den Einfluß von Insulin auf den Blutzucker bei Blausäurevergiftung.

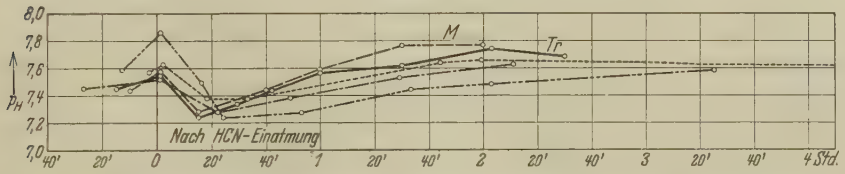


Abb. 1. Einwirkung der Blausäureeinatmung auf das p_H im Blut von Kaninchen.
Versuch 1 - · - · - · - (93 mg HCN/cbm, 27 Min. Einwirkung).
„ 2 - - - - - - - (154 „ „ 13 „ „).
„ 3 · · · · · · · (190 „ „ 3 „ „).
Behandlung mit Traubenzucker = $\frac{\text{Tr.}}{\text{---}}$ (172 mg HCN/cbm, 15 Min. Einwirkung; 2 Min. später 4 g Traubenzucker/kg Tier). Behandlung mit Methylenblau = $\frac{\text{M.}}{\text{---}}$ (190 mg HCN/cbm, 10 Min. Einwirkung: 2 Min. später 25 mg Methylenblau/kg Tier).
O-Ordinate = Zeitpunkt der Herausnahme aus dem Blausäuregemisch. ○ = p_H-Bestimmungen; links der O-Ordinate die Kontrollbestimmungen unmittelbar vor der Blausäureeinatmung.

Auf die p_H-Kurve hatte Insulin (15—30 Einheiten/kg intravenös $^1/_2$—2 Minuten nach HCN) einen gewissen Einfluß. Gegenüber dem normalen Ausgangswert betrug hier die p_H-Verminderung nur 0,09, war also geringer als bei nicht mit Insulin behandelten Tieren nach der Blausäureeinatmung. Jedoch war der Anstieg zum Normalwert nicht beschleunigt.

Insulin zusammen mit Natriumcarbonat war ohne deutliche Wirkung. (Schädlicher Einfluß des Alkali auf das Hormon?)

Methylenblau. Durch Methylenblau (25 mg Methylenblau-Nordmark/kg intravenös 2 Minuten nach Blausäure) wurde der Abfall nach der sauren Seite hin nicht vermindert, jedoch war der Wiederanstieg der p_H-Kurve rascher und zeigte starke Überkompensation nach der alkalischen Seite hin. Vgl. das Beispiel auf der Abb. 1.

Sauerstoffeinatmung. Die Einatmung von Sauerstoff wird wie bei vielen anderen Gasvergiftungen auch bei Blausäurevergiftung empfohlen.

---

* Vgl. aber Trendelenburg-Krayer: Die Hormone, Bd. II, S. 400ff. (1934).

[144] Dtsch. med. Wschr. **52**, 1427 (1926). — [145] Med. Klinik **43**, 1650 (1926). — [146] J. of orient. Med. **13**, 38 (1930).

Atmeten die Tiere unmittelbar nach Herausnahme aus dem Blausäureluftgemisch ein 80—90%iges Sauerstoffgemisch etwa $1^1/_2$ Stunden ein, so konnte kein wesentlicher Einfluß auf den Verlauf der p_H-Kurve festgestellt werden. In einem Teil der Versuche wurden im Gegenteil gerade bei der Anwendung von Sauerstoff die niedrigsten p_H-Werte überhaupt gefunden.

Versuchsergebnisse.

Die überaus zahlreichen Unsicherheiten und Widersprüche in der Literatur auf dem hier behandelten Gebiete erfordern einige allgemeine Bemerkungen.

Bei der Einatmung von Gasen besteht hinsichtlich der Zeit des Eintritts der einzelnen Vergiftungssymptome auch unter sonst gleichen Bedingungen ein großer Spielraum. Abgesehen von der individuellen Empfindlichkeit der Tiere hängt dies besonders mit den Unterschieden im Atemvolumen und der Atemfrequenz zusammen. Die Blausäure gehört bekanntlich zu den mächtigsten atmungserregenden Mitteln, jedoch ist der Grad der Anregung bei den einzelnen Tieren außerordentlich verschieden und damit auch die Blausäureaufnahme. Für die Beurteilung von Schutzversuchen, bei denen die Anwendung von Entgiftungsmitteln vor der Blausäureeinatmung erfolgt, wird meist die Zeit des Eintritts der Vergiftungssymptome herangezogen. Vielfach wird hierbei nun der relativ großen „Fehlerbreite" nicht genügend Rechnung getragen. Dies erklärt manche der erwähnten widersprechenden Angaben der Literatur.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde bei zahlreichen Entgiftungsmitteln eine Schutzwirkung gegen Blausäureeinatmung gefunden.

Selbst nach schwerer Blausäurevergiftung erfolgt, soweit die Vergiftung nicht tödlich ist, relativ rasch von selbst Erholung. Kommt es aber bei niedrigerer Blausäurekonzentration und langer Einwirkungsdauer zu schwerer, nicht tödlicher Vergiftung, so geht die Erholung meist außerordentlich langsam vor sich. Hierbei handelt es sich anscheinend um schwer reversible Schädigungen der Oxydationsfermente infolge der langen Einwirkungsdauer (Flury-Heubner[23]). Manche subkutanen Todesfälle nach Blausäureeinatmung mögen hiermit zusammenhängen. Unter diesen Umständen können Mittel, welche die Erholung beschleunigen und die Nachwirkungen abschwächen, wertvoll sein. Bei mehreren der geprüften Substanzen war dies der Fall.

Das größte Interesse beansprucht jedoch die Lebensrettung bei akuter schwerer Vergiftung. Hier liegen die Bedingungen bei Vergiftung durch Blausäureinhalation besonders ungünstig und auch experimentell schwierig. Um die Entscheidung zu treffen, ob eine lebensrettende Wirkung vorliegt oder nicht, mußte die Behandlung nach völligem Atemstillstand bei noch erhaltener Herzaktion erfolgen. Unter diesen Bedingungen besaß

keines der Gegenmittel sicher lebensrettende Wirkung. Diese Feststellungen stehen im Gegensatz zu zahlreichen Angaben der Literatur. Erklärlich werden sie aus den verschiedenen Bedingungen, unter denen die Behandlung bei Blausäureeinatmung einerseits bzw. bei Einverleibung von Cyaniden in den Magen oder unter die Haut anderseits stattfindet. In letzterem Falle kann die Anwendung von Gegenmitteln nach der Einverleibung des Giftes zu einer Zeit erfolgen, zu der erst ein Teil der tödlichen Dosis resorbiert worden ist. Bei der Therapie der Inhalationsvergiftung kommt dagegen nur die Zeit zwischen Atemstillstand und Herzstillstand in Frage, hier ist die tödliche Dosis bereits resorbiert.

Nach den hier vorliegenden Untersuchungen besaß von den Substanzen der Schwefelgruppe Natriumtetrathionat neben starker Schutzwirkung auch günstige Wirkung auf die Erholung. Die Substanz könnte daher gegebenenfalls praktisch Anwendung finden. Jedoch ist dies durch die Unbeständigkeit und relative Giftigkeit des Präparates erschwert. Im Gegensatz zu den Angaben der Literatur zeigte kolloidaler Schwefel nur geringe Wirkung. Kolloidpräparate des Selens und Tellurs waren ähnlich wirksam wie Schwefel; Tellur wirkte etwas stärker.

Bei der Oxydation der Blausäure ist nicht nur an die Bildung von Oxamid (Kobert), sondern auch an die wenig giftigen Cyanate (NaCNO) zu denken. Nach meinen Versuchen sind jedoch Oxydationsmittel, wie Wasserstoffsuperoxyd-Harnstoff, Benzoylperoxyd, wenig geeignet. Bei Anwendung von Oxydationsmitteln ist daran zu denken, daß solche Präparate unter Umständen primär das Blut schädigen (z. B. Natriumferricyanid). Eine Entgiftung muß dann auf Bildung von Cyanmethämoglobin zurückgeführt werden und nicht auf Oxydation der Blausäure. Daß die Oxydationsmittel bereits im Unterhautzellgewebe reduziert werden können, ist selbstverständlich (H_2O_2, Kaliumpermanganat).

Nach den vorliegenden Versuchen mit Schwermetallen ergab sich deutliche Schutzwirkung durch die Chloride des zweiwertigen Nickels und Kobalts; in geringerem Umfang durch kolloidales Eisen, Eisenchlorür, kolloidales Eisenhydroxyd, Manganochlorid, Natriumvanadat. Ohne günstigen Einfluß erwiesen sich kolloidales Mangandioxyd, kolloidales Kupfer, Kupferchlorid, kolloidales Zinkoxyd, Zinkacetat, weiterhin Kombinationen von Eisen-, Mangan- und Kupfersalzen in geringeren Konzentrationen. Zur Erzielung genügender Wirkungen waren hohe, vielfach toxische Dosen der betreffenden Metalle notwendig. Hierdurch ist die praktische Bedeutung der Schwermetalle beschränkt.

Die geprüften Alkalicarbonate, Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat, erwiesen sich besonders an Tauben bei nicht zu hohen Blausäurekonzentrationen stark wirksam, aber auch an anderen Tieren war gewöhnlich ein günstiger Einfluß erkennbar. Durch die Carbonate werden anscheinend die natürlichen Entgiftungsvorgänge im Organismus gesteigert. Es

empfiehlt sich grundsätzlich, bei allen Maßnahmen zur Blausäureentgiftung carbonatalkalische Lösungen zu verwenden.

Besonders auffällig war die starke entgiftende Wirkung durch Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat am isolierten Froschherzen. Es konnte hier noch die 25—50fache Blausäurekonzentration, die sonst zu Stillstand führt, entgiftet werden. Dies Verhalten war um so bemerkenswerter, als Cyan-Schwermetallverbindungen, also vermutlich auch die Verbindung der Blausäure mit dem eisenhaltigen Atmungsferment, im allgemeinen bei schwach alkalischer Reaktion beständiger sind als bei schwach saurer.

Die Entgiftung am Froschherzen hängt wohl mit der von mir nachgewiesenen Verschiebung des p_H zusammen (vgl. hierzu die erwähnten Versuche von Martini über die verschiedene Wirksamkeit der Cyanide bei wechselndem p_H). Dagegen läßt sich vorerst noch nicht entscheiden, in welchem Sinne sich die p_H-Verschiebung auswirkt. Für eine Beschleunigung der natürlichen Entgiftung ließ sich kein Beweis erbringen (in der Froschkanüle war unter dem Einfluß von Carbonat Rhodanid nicht nachweisbar). Polymerisation der Blausäure zu weniger giftigen Verbindungen (vgl. Bedel[147]) dürfte nicht in Frage kommen, da eine Verfärbung in der Froschkanüle, die darauf hingedeutet hätte, niemals sichtbar war. Möglich ist weiterhin: Beschleunigung der Oxydation der Blausäure zu den weniger giftigen Cyanaten, Neutralisation giftiger saurer Stoffwechselprodukte im Herzen, Vermehrung der Cyanionen auf Kosten der undissoziierten Blausäure. Letztere Möglichkeit würde zur Voraussetzung haben, daß die Cyanionen weniger giftig sind als die undissoziierte Blausäure, eine bisher unbewiesene, aber wahrscheinliche Annahme. Unter Zugrundelegung der Dissoziationskonstante der Blausäure* errechnet sich jedoch, daß bei p_H-Werten 7,8—8,0 (nach Natriumbicarbonatzusatz in der Froschkanüle gemessen) nur 5—10% in Form des Cyanions vorliegen, dagegen noch etwa 90% als undissoziierte Blausäure. Die Verschiebung des Verhältnisses Cyanion : undissoziierter Blausäure ist also zu gering, als daß hierauf die Entgiftung bei den hier in Frage kommenden p_H-Werten beruhen könnte.

Schließlich kommen noch in Frage: Verzögerung der Eindringungsgeschwindigkeit der Blausäure bei schwach alkalischer Reaktion (vgl. hierzu Brinley[148], Untersuchungen an überlebender Froschhaut); adsorptive Verdrängung (vgl. H. Wieland[149], Seel[150]), und weiterhin Einflüsse auf den Calciumstoffwechsel (vgl. Rentz[151]).

---

[147] J. de pharmac. et de chim. **30**, 189 (1924); C. r. acad. science **176**, 1927 (1923). — [148] Biol. bull. of the marine biol. lab. **53**, 365 (1927). — [149] Arch. f. exper. Path. **89**, 46 (1921). — [150] Ebenda **117**, 282 (1926); **133**, 129 (1928); **150**, 198 (1930). — [151] Ebenda **173**, 605 (1933); über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Wirkung von Giften am Froschherz vgl. auch Schmelew: Ebenda **158**, 65 (1930), dort weitere Literatur.

* Blausäure-Dissoziationskonstante bei 18°: $4{,}7 \cdot 10^{-10}$, bei 25°: $7{,}2 \cdot 10^{-10}$, bei 40°: $15{,}7 \cdot 10^{-10}$ nach Landolt-Börnstein: Physikal.-Chem. Tabellen **2**, 1126 (1926).

Besonderes Interesse beanspruchen auch die Methämoglobinbildner. Durch reines kristallisiertes Methämoglobin konnte die Blausäure im Organismus und am isolierten Froschherzen unter Bildung von Cyan-Methämoglobin gebunden werden. Aus Cyan-Methämoglobin wird die Blausäure nur langsam wieder abgespalten und vom Organismus entgiftet. Es wird also durch Methämoglobin die rasch verlaufende akute Blausäurevergiftung in eine protrahierte Vergiftung übergeführt Bei den Methämoglobinbildnern, wie Natriumnitrit, Amylnitrit, Natriumbichromat muß im wesentlichen derselbe Entgiftungsmechanismus angenommen werden. Eine Stütze hierfür sind die Befunde am isolierten Froschherzen. An diesem praktisch hämoglobinfreien Organ konnte wohl durch Methämoglobin selbst, dagegen nicht durch die Methämoglobinbildner eine Blausäureentgiftung festgestellt werden.

Auch bei Methylenblau spielt die Methämoglobinbildung eine Rolle, jedoch sind hier auch andere Faktoren, z. B. die allgemein oxydationssteigernde Wirkung des Farbstoffs, von Bedeutung.

Starke Schutzwirkung besaß Natriumnitrit, in schwächerem Umfang Amylnitrit, Methylenblau und Natriumbichromat, letzteres erst in toxischen Konzentrationen. Auch bei Natriumnitrit und Methylenblau nähern sich die therapeutischen Dosen bedenklich toxischen Dosen. Durch Anwendung der Mittel nach erfolgter Blausäureeinatmung konnte in einzelnen Fällen die Erholung beschleunigt werden, bei Amylnitrit durch Einatmung des flüchtigen Stoffes. Lebensrettende Wirkung besitzt keiner der Stoffe, auch nicht bei Kombination mit Substanzen der Schwefelgruppe, z. B. Natriumnitrit mit Natriumthiosulfat.

Als unschädliches Mittel muß der Traubenzucker angesehen werden, von dem in erster Linie Schutzwirkung zu erwarten ist. Dagegen kann Oxantin (Dioxyaceton), gegebenenfalls zusammen mit Schwefel, auch zur Beschleunigung der Erholung beitragen.

Den übrigen Verfahren zur Behandlung der Vergiftung durch Blausäureeinatmung ist vorläufig keine Bedeutung beizumessen. Hierher gehört Behandlung mit Schilddrüsensubstanzen, mit Alkaloiden wie Morphium, Atropin, Scopolamin[152], mit Ammoniak[153].

In Versuchen an isolierten, mit Blausäure vergifteten Froschherzen wurde folgendes festgestellt:

Der Herzstillstand wurde regelmäßig aufgehoben bzw. verhindert durch Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat und durch hohe Dosen von Methämoglobin.

Vorübergehend günstige Wirkung besaßen Cardiazol, Oxantin. Sie hoben in einzelnen Fällen den Herzstillstand auf. Vorübergehend günstige

[152] Kobert: Lehrb. der Intox. Bd. II, S. 848 (1906); Itallie u. Bijlsma: Pharmazeut. Weekbl. **65**, 590 (1928); zitiert nach Ber. ges. Physiol. **49**, 553 (1929); Bijlsma u. Brouwer: Arch. f. exper. Path. **138**, 190 (1928); Arch. néerl. Physiol. **14**, 281 (1929). — [153] Unveröffentlichte Versuche aus dem hiesigen Institut.

Wirkung, aber ohne den Herzstillstand zu verhindern, hatte Coffein; in geringerem Maße, zum Teil nur andeutungsweise, Strophanthin, Adrenalin, Kampfer, Coramin, Tetrazol, Sympatol, Methylenblau, Traubenzucker und Methylenblau (Chromosmon), kolloidaler Schwefel.

Ohne erkennbaren Einfluß waren Natriumthiosulfat, Natriumtetrathionat, Goldchlorid, Natriumnitrit, Spartein, Hexeton, Icoral, Traubenzucker, Aceton, Glykokoll, α-Alanin.

Die Versuche über die Einwirkung der Blausäure auf die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes von Kaninchen zeigten, daß nach der Blausäureeinatmung (Einwirkung bis zum reflexlosen Stadium) drei aufeinanderfolgende Phasen der Wirkung unterschieden werden können.

1. Verschiebung des p_H nach der alkalischen Seite.
2. Absinken des p_H nach der sauren Seite.
3. Wiederanstieg des p_H zum Normalwert mit Neigung zur Überkompensation nach der alkalischen Seite hin.

Der Anstieg des p_H nach der alkalischen Seite (1) kann mit der starken Erregung der Atmung durch Blausäure in Zusammenhang gebracht werden, wodurch es zu starker Kohlensäureausscheidung kommt. Die Acidosis (2) muß auf Oxydationshemmung und übermäßige Bildung saurer Stoffwechselprodukte zurückgeführt werden. Die größte Abweichung nach der sauren Seite hin wurde zu einer Zeit gefunden, in der bei den Tieren bereits die äußeren Symptome der Erholung erkennbar sind. Die Oxydationshemmung kann demnach die Blausäureeinatmung erheblich überdauern.

Durch geeignete Behandlungsmethoden war der Verlauf der p_H-Kurven zum Teil zu beeinflussen. Bei nachträglicher Behandlung mit Natriumcarbonat oder Insulin erfolgte ein geringerer Abfall des p_H. Der Wiederanstieg (3) wurde durch Natriumcarbonat, Glucose, Oxantin, Methylenblau begünstigt. Praktisch ohne Einfluß war die Einatmung von Sauerstoff, für dessen Anwendung bei Blausäurevergiftung nach diesen Versuchen keine Stütze zu finden ist.

Die Behandlung der Vergiftung durch Blausäureeinatmung hat in vieler Hinsicht Berührungspunkte mit den Problemen der Wiederbelebung von Erstickten und Ertrunkenen. Hier wie dort handelte es sich darum, die aufs schwerste geschädigten medullären Zentren über ein kritisches Stadium hinwegzubringen. So empfindlich sich das Atemzentrum, überhaupt ganglienreiches Nervengewebe gegen Blausäure erweist, so ist doch auffällig, in welch hohem Maße selbst die schwerste Blausäurevergiftung der Medulla, insbesonders auch des Atemzentrums reversibel ist. Nach den neueren Ergebnissen des Studiums der Wiederbelebung ist diese erst dann als aussichtslos zu betrachten, wenn die Aktionsströme des Herzens vollständig verschwunden sind[154]. Nach Eintritt des Atem-

[154] Vgl. Thiel u. Bruns: Z. exper. Med. **94**, 620 (1934).

stillstandes vergehen bei Blausäurevergiftung bis dahin einige Minuten. Vor allem dürfte dann eine gewisse Aussicht auf Erfolg bestehen, wenn es gelingt, das geschädigte Herz in Gang zu halten, eventuell durch Zufuhr von Herz- oder Kreislaufmitteln. Hierdurch wird Zeit zur eigentlichen Entgiftung gewonnen.

Bei allen Wiederbelebungsversuchen spielt die künstliche Atmung eine große Rolle, deren Hauptwert neben der Durchlüftung der Lungen in der reflektorischen und mechanischen Anregung des Herzens besteht. Gerade bei Vergiftung durch Blausäure ist der Herzmuskel relativ lange mechanischen Reizen zugänglich. Von geringerer Bedeutung ist dagegen im vorliegenden Falle die Atmung von reinem Sauerstoff. Unter dem Einfluß der Blausäure ist die Aufnahmefähigkeit der Gewebe für Sauerstoff gestört, dagegen besteht im Blute kein Sauerstoffmangel, wie das hellrote, arterielle Venenblut beweist. Wiederbelebungsversuche mit Kohlensäurezusatz zum Sauerstoff könnten geradezu als ungünstig angesehen werden, da hierdurch die Acidosis im Blute übermäßig verstärkt werden kann. Diese Frage bedarf jedoch noch weiterer Klärung.

Nach allen vorliegenden Untersuchungen erscheint es wenig zweckmäßig, das Augenmerk vorwiegend auf die Anwendung von chemischen Entgiftungsmitteln zu richten, vielmehr ist es viel wichtiger, die lebenswichtigen Funktionen, insbesonders die nervösen Zentren anzuregen und zu fördern.

Zusammenfassung.

Das Studium des Wirkungsmechanismus der Blausäure ist für die Erforschung der grundlegenden Lebensvorgänge, Atmung, Gärung usw., und auch wegen ihrer wachsenden technischen Verwendung von außerordentlicher Bedeutung. Bei der Ausarbeitung der Methoden zur Beeinflussung der Blausäurevergiftung ist die Blausäure in Gasform auffallend vernachlässigt worden. Aus diesem Grunde wurden mit 60 verschiedenen Substanzen und Stoffgemischen eingehende Untersuchungen darüber angestellt, ob und inwieweit solche Mittel geeignet sind, die Blausäurevergiftung aufzuheben oder abzuschwächen. Bei diesen Versuchen wurde die Blausäure vorwiegend durch Einatmung zugeführt.

Unter den geprüften Substanzen kommt insbesonders gewissen Schwefelverbindungen wie Natriumthiosulfat, Natriumtetrathionat, einigen Schwermetallen, vor allem Nickel- und Kobaltsalzen, weniger Eisensalzen, ferner Methämoglobinbildnern, vor allem Natriumnitrit, schließlich Aldehyd- und Ketonderivaten, wie Traubenzucker, Dioxyaceton, eine besonders starke Schutzwirkung zu. Auffallenderweise erwiesen sich auch Alkalicarbonate stark wirksam. Die günstige Wirkung der Alkalien zeigte sich auch am Froschherzen, wo sie alle chemischen Entgiftungsmittel und auch die gebräuchlichen Analeptica übertrifft. Sie erscheint daher auch für die ärztliche Therapie bedeutsam.

Im Blut von Kaninchen zeigen sich bei der Blausäureeinatmung charakteristische Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration, die nicht mit den äußeren Erscheinungen der Atemnot, Erstickung und Lähmung zusammenfallen.

Aus den umfangreichen Versuchen und aus den oben näher erörterten Gründen geht hervor, daß die Bedingungen für eine wirksame Therapie der Blausäurevergiftung in schweren Fällen recht ungünstig liegen. Daher ist bei der Beurteilung des Erfolges therapeutischer Maßnahmen bei Vergiftungen durch Blausäure in der Praxis größte Zurückhaltung geboten. Auch die besten Entgiftungsmittel haben mehr vorbeugende als heilende Wirkung. Sie können wohl in schweren Fällen die Vergiftungssymptome mehr oder weniger abschwächen und dadurch den Verlauf mildern, auch die Erholung beschleunigen, aber nur unter ganz besonders günstigen Umständen das Leben retten.

Aus dem Physiologischen und Allgemeinen Pathologischen Institut der Universität Debrecen.

Beiträge zur Symptomatologie des Histamin- und anaphylaktischen Shocks.

Von

K. Lissák und **F. Kokas.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. VIII. 1935.)

Bei Untersuchung der physiologischen Wirkungen von Histamin, machten Dale und Laidlaw[1] schon 1910 auf eine ganze Reihe eigentümlicher Erscheinungen aufmerksam, deren große Ähnlichkeit mit dem charakteristischen Syndrom des anaphylaktischen Shocks außer allem Zweifel steht. Sie beobachteten, daß Meerschweinchen nach Histamininjektion unter Erstickungsymptomen zugrunde gehen, und haben die Ursache dieser Asphyxie auf eine krampfhafte Kontraktion der Bronchiolarmuskulatur zurückgeführt. Sie beobachteten auch, daß Histaminvergiftung sich beim Kaninchen in unregelmäßiger mühevoller Atmung manifestiert, und fanden das rechte Herz post mortem stark mit Blut angefüllt; sie haben aus diesen Symptomen auf eine Kontraktion der Lungengefäße geschlossen. Auf Grund am Katzendarm und an Katzenextremitäten angestellten Versuchen stellten sie ferner fest, daß die für die Histaminvergiftung dieser Versuchstiere charakteristische Blutdrucksenkung die Folge einer ausgesprochenen Kapillarerweiterung ist. Histaminvergiftete Hunde sind ebenfalls durch eine ausgesprochene Blutdrucksenkung charakterisiert, hier aber tritt die Erscheinung infolge der von Mauthner und Pick[2] beschriebenen „Lebersperre" auf.

Wenn wir es nun überlegen, daß der anaphylaktische Shock eine recht gut umschriebene Symptomatologie besitzt, die sich nach der Tierart ändert, und dabei berücksichtigen, daß den Shock beim Meerschweinchen ein Krampf der glatten Muskulatur der Lungenarteriolen, bei der Katze eine allgemeine Kapillarerweiterung, beim Hund Kongestion der Leber charakterisiert, so wurde es wohl verständlich, daß Biedl und Kraus[3] bereits im Jahre 1911 daran gedacht haben, daß der anaphylaktische Shock eine Histaminvergiftung sei.

Mit der Zeit erweiterte sich die Frage und gliederte sich auf verschiedene Teilprobleme. Mit der Zunahme der Zahl der Beobachtungen, welche die Histamintheorie des anaphylaktischen Shocks zu unterstützen schienen, vermehrten sich auch diejenigen Erfahrungen, die gegen diese Theorie

[1] Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: J. of Physiol. **41**, 318 (1910). — [2] Mauthner, H. u. E. P. Pick: Münch. Med. Wschr. **1915**, Nr. 34, S. 1141. — [3] Biedl, A. u. R. Kraus: Zbl. Bakter. Ref. I, 50, Beih. 42.

beachtenswerte Argumente vorgebracht haben. So hat Modrakowski[4] darauf hingewiesen, daß ein charakteristisches Symptom des anaphylaktischen Shocks, die Hemmung der Blutgerinnung, bei Histaminvergiftung fehlt; Ahl und Schittenhelm[5] stellten fest, daß anaphylaktische Eosinophilie im Histaminshock nicht nachweisbar ist; Leschke[6], Smith[7] und Bally[8] beobachteten, daß die Temperatur von Meerschweinchen und Kaninchen durch den anaphylaktischen Shock stark beeinflußt wird, („anaphylaktisches Fieber"), wogegen Histamin keine Wirkung auf die Temperatur ausübt. Parker und Parker[9] heben auf Grund umfangreicher Untersuchungen hervor, daß anaphylaktischer Shock und Histaminshock auf ganz verschiedenem Wirkungsmechanismus beruht: der erste ist auf die Kontraktion der glatten Muskulatur, der zweite hingegen auf die gesteigerte Kapillardurchlässigkeit zurückzuführen; Schmidt und Stähelin[10] betonen, daß Histaminempfindlichkeit verschiedener Versuchstiere deren Eignung für den anaphylaktischen Versuch nicht durchaus parallel geht. Die Empfindlichkeit gegen Histamin ist z. B. bei Mäusen und weißen Ratten beinahe gleich, wogegen hinsichtlich anaphylaktischen Shocks diese Tiere bekanntlich recht große Unterschiede zeigen. Besser[11], den Histamingehalt des Blutes anaphylaktischer Kaninchen untersuchend, stellte fest, daß dieser im Vergleich zum normalen keinen Unterschied aufweist.

So ließen sich noch viele Argumente in beiden Richtungen aufführen, wodurch natürlich die objektive Stellungnahme außerordentlich erschwert wird. Doch findet man in den letzten Jahren Angaben, die das Problem zugunsten der Histamintheorie zu entscheiden scheinen. Bartosch, Feldberg und Nagel[12, 13] haben nämlich nachgewiesen, daß im Falle isolierte Lungen sensibilisierter Meerschweinchen durch homologe Eiweißkörper enthaltendes Perfusat durchströmt werden und so die bekannte bronchiolare Reaktion ausgelöst wird, wird in der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit eine Substanz nachweisbar, die auf Grund ihrer auf Darm, Uterusmuskulatur, Nebenniere und Blutdruck ausgeübten Wirkung als Histamin gelten kann. Aus diesen Beobachtungen haben Feldberg und seine Mitarbeiter den Schluß gezogen, daß bei Anaphylaxie aus der Lunge Histamin freigesetzt wird, welches dann die bronchiolare Reaktion auslöst. Diese Auffassung wurde neuerdings auch seitens de Burgh Daly und Schild[14] bekräftigt, die es nachgewiesen haben, daß der wirksame Stoff, um welchen es sich hier handelt, durch Histaminase

[4] Modrakowski, G.: Arch. f. exper. Path. **69**, 67 (1912). — [5] Ahl, H. u. A. Schittenhelm: Z. f. exper. Med. **1**, 111 (1913). — [6] Leschke, E.: Z. f. exper. Path. **14**, 151 (1913). — [7] Smith, M. J: J. of Immunol. **5**, 239 (1920). — [8] Bally, L. H.: Ebenda **17**, 223 (1929). — [9] Parker, J. u. F. Parker: J. of med. research. **44**, 263 (1924). — [10] Schmidt, G. W. u. A. Stähelin: Z. f. Imm.-Forsch. **60**, 222 (1924). — [11] Besser, F.: Diss. Freiburg i. Br. 1931, S. 12. — [12] Bartosch, R., W. Feldberg u. E. Nagel: Pflügers Arch. **230**, 647 (1932). — [13] Bartosch, R., W. Feldberg u. E. Nagel: Ebenda **231**, 616 (1933). — [14] de Burgh Daly, I. u. H. Schild: Proc. of the Phys Soc. 1934, Okt. 20.

inaktiviert wird. Bartosch[15] hebt noch hervor, daß der wirksame Stoff durch die Antigen-Antikörperreaktion nicht erst gebildet, sondern aus der Lunge – wo sie in den Zellen in einem inaktiven Zustande stets vorhanden ist –, freigesetzt wird. Durch diese Verhältnisse finden auch die Beobachtungen von Hosoya[16] eine gute Erklärung, nach welchen in Lungen vorher passiv sensibilisierter Meerschweinchen abnorm hohe, im Shock dagegen abnorm niedrige Histaminwerte zu finden sind. Schließlich deuten alle diese Angaben eindeutig darauf hin, daß im anaphylaktischen Shock aus den Geweben Histamin bzw. ein histaminähnlicher Stoff freigesetzt wird, welcher dann die charakteristischen Symptome auslöst.

Wir haben die Wirkung von Histamin und die des anaphylaktischen Shocks auf Blutdruck, auf Milz und Bronchialmuskulatur von Hunden untersucht.

Es wurden 16 Hunde verwendet, deren Gewicht zwischen 5—10 kg schwankte. Die Sensibilisierung der Versuchstiere wurde verschiedenartig durchgeführt: 5 Hunde erhielten einmal je 2 ccm, nach 5 Tagen 4—4 ccm, 4 Hunde einmal 3—3 ccm, nach 5 Tagen 5—5 ccm steriles Rinderserum intraperitoneal. 3 Hunde wurden mit Rinderserum dreimal intraperitonal behandelt, und zwar wurde vorerst 3—3 ccm, nach 5 Tagen 5—5 ccm, nach weiteren 5 Tagen 7—7 ccm steriles Rinderserum gegeben. 4 Hunde sind nach der Methode von Arthus[17] sensibilisiert worden. Diese Tiere erhielten in 5tägigen Zeiträumen fünfmal 6—6 ccm Rinderserum subcutan. 3 Tiere gingen vor dem Versuche zugrunde, in fünf Fällen war der anaphylaktische Shock nicht auslösbar. Es gelang uns daher, die Shockerscheinungen bei 6 Tieren zu beobachten.

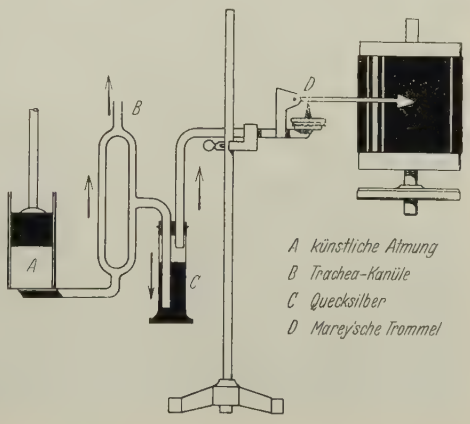


Abb. 1.

Die sensibilisierten Hunde wurden 5—6 Tage nach der letzten Injektion operiert (Narkose: pro Körpergewichtkilogramm 0,11 g Chloralose). Nach künstlicher Beatmung wurde in den Carotis die Kanüle eingeführt und diese mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Zur Registrierung der bronchialen Konstriktion diente der von Went und Drinker[18] konstruierte Apparat, mit dem Unterschiede, daß wir anstatt Spirometer Mareysche Trommel (Abb. 1) verwendet haben.

Die Tiere wurden zuletzt laparatomisiert und die Milz in Onkometer versetzt. Auf diese Weise wurden daher 1. Carotisdruck, 2. Volumenveränderungen der Milz, 3. das Verhalten der Bronchialmuskulatur registriert. In jedem Versuch wurde die Blutgerinnungszeit der Versuchstiere vor und nach dem Shock bestimmt. Als wirklicher anaphylaktischer Shock wurden nur jene Fälle betrachtet, wo sich neben Blutdrucksenkung auch eine große Verschiebung der Gerinnungszeit manifestierte.

[15] Bartosch, R.: Klin. Wschr. **1935**, Nr. 9, S. 307. — [16] Hosoya, Kyoshi: Jap. J. of Dermatol. **36**, 195 (1934). — [17] Arthus: De l'anaphylaxie **72**, S. 1921. — [18] Went, S. u. C. K. Drinker: J. of exper. Med. **49**, 21 (1929).

Der Shock wurde durch 3 ccm in die auspräparierte Vena Saphena der Versuchstiere gegebenes Rinderserum ausgelöst.

Zur Untersuchung der Histaminwirkung wurden teils normale, teils sensibilisierte Hunde verwendet, von den letzteren auch solche, welche 20—30 Minuten vorher einen anaphylaktischen Shock durchgemacht hatten, daher teilweise, oder vollkommen desensibilisiert waren. Es soll schon hier betont werden, daß im Verhalten dem Histamin gegenüber zwischen normalen, sensibilisierten und desensibilisierten Hunden kein Unterschied bemerkbar war. Das Histamin wurde in Mengen von 0,2 –0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht in die auspräparierten Vena saphena eingespritzt.

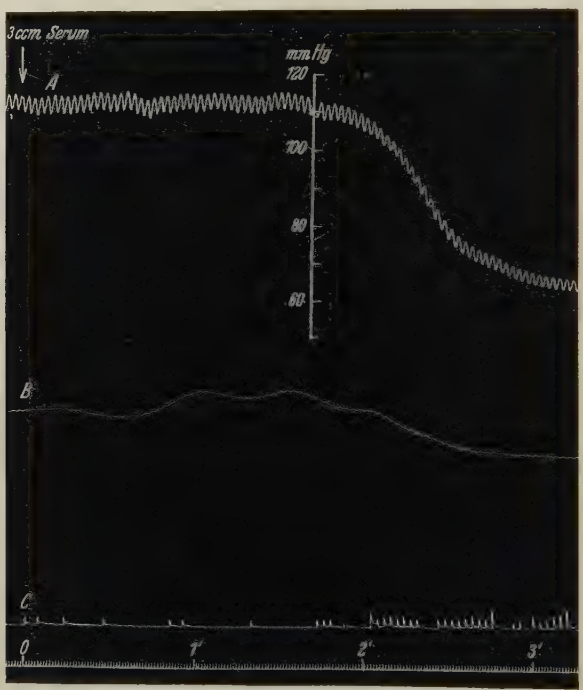


Abb. 2.

In bezug sowohl auf den anaphylaktischen Shock wie auf die Histaminwirkung haben wir in allen Versuchen vollkommen ähnliche Ergebnisse bekommen.

Ungefähr 10 Sekunden nach der Reinjektion von homologem Eiweiß zeigte sich an der Milz eine leichte Kontraktion, dann Erweiterung (Abb. 2). Zweifellos kommen diese Erscheinungen unabhängig von dem anaphylaktischen Shock zustande. Die Shocksymptome treten erst 1,5 Minuten nach der Injektion mit hochgradiger Blutdrucksenkung, ausgesprochener Milzkontraktion und beginnender Asphyxie auf. In der fünften Minute (Abb. 3a) sind alle Symptome vollentwickelt, danach (11. Minute) beginnt der Blutdruck zu steigen, die Asphyxie zurückzugehen, die Milz bleibt aber

in ständiger Kontraktion (Abb. 3b). In der 19. Minute — neben schon seit Minuten normalem Blutdruck — fängt auch die Milzkontraktion an, sich zu lösen (Abb. 3c), in der 26. Minute ist die Restitution des Blutdruckes, der Atmung und des Milzzustandes vollzogen (Abb. 3d).

Völlig identische Erscheinungen traten nun nach intravenöser Darreichung von Histamin ein, sowohl bei normalen wie auch sensibilisierten oder desensibilisierten Tieren. Ein Unterschied bestand nur insofern, daß die Blutdrucksenkung, Milzkontraktion und Asphyxie schon 10—20 Sekunden nach der Injektion sich eingestellt haben (Abb. 4a) und die Wirkung

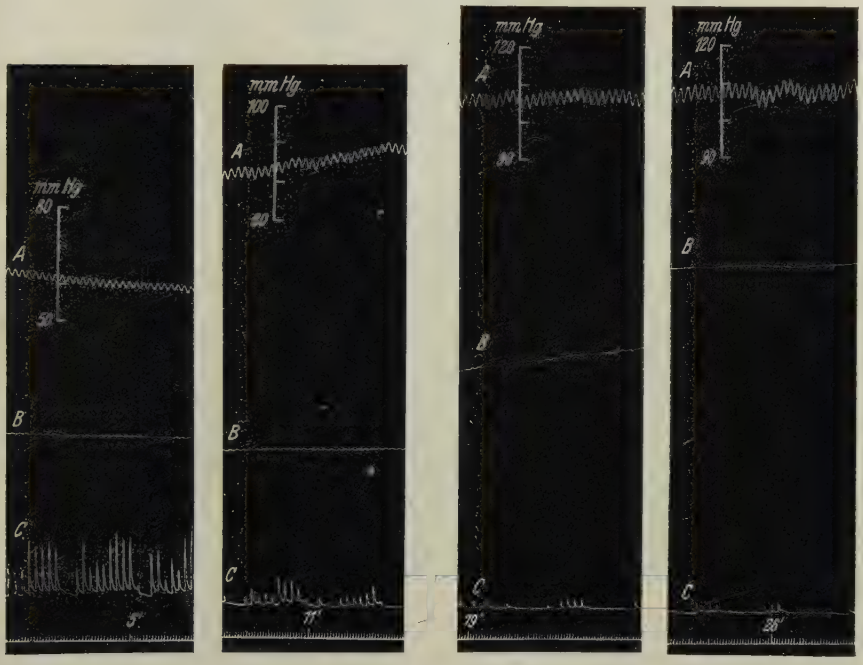


Abb. 3a. Abb. 3b. Abb. 3c. Abb. 3d.

überhaupt flüchtiger war, indem die Restitution in 4—5 Minuten völlig hergestellt wurde (Abb. 4b). — Der Unterschied beruht zweifellos darauf, daß im letzteren Fall die Erscheinungen hervorrufende Substanz präformiert in die Blutbahn eingeführt wird, während beim anaphylaktischen Shock zum Freiwerden des denselben Effekt auslösenden Agenten eine gewisse Zeit nötig ist. Die verschiedene Dauer der Symptome kann mit den Mengenverhältnissen der einwirkenden Substanzen in Zusammenhang gebracht werden.

Es konnte also festgestellt werden, daß in bezug auf die als Versuchsobjekt dienenden Organe zwischen anaphylaktischem Shock und Histaminwirkung ein weitgehender Parallelismus besteht. — Die Rolle der Milz soll

ganz kurz eigens beleuchtet werden. Solange nämlich die Blutdrucksenkung und Bronchiolkonstriktion direkte Folgen des Histamins bzw. des anaphylaktischen Shocks sind, verhält es sich mit der Milz nicht so einfach. Die Milz folgt bekanntlich passiv dem Blutdruck, außerdem führt die Asphyxie durch eine konsekutive Adrenalinämie ebenfalls zur Milzkontraktion. Endlich verursacht — wie es Burn und Dale[19], Feld-

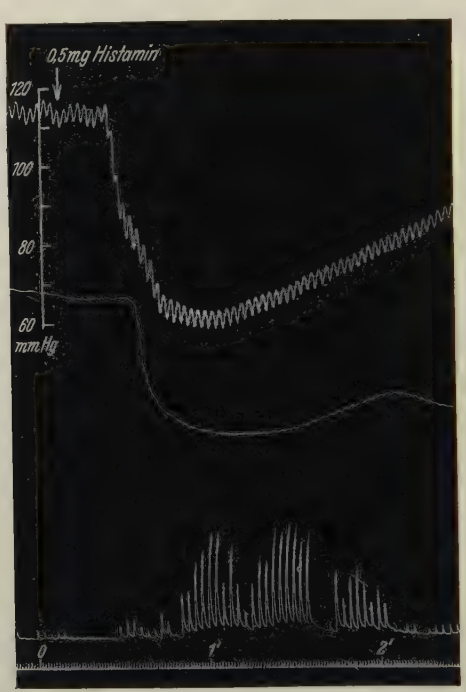


Abb. 4 a.

Abb. 4 b.

berg[20] und Mac Kay[21] nachgewiesen haben — das Histamin selbst eine kompensierende Adrenalinämie. Die Frage, welcher von diesen Faktoren die Hauptrolle in der Auslösung der Milzkontraktionen spielt, soll im Laufe weiterer Untersuchungen beantwortet werden.

Zusammenfassung.

Blutdruck, Bronchialmuskulatur und Milz von Hunden verhalten sich unter Histaminwirkung und im anaphylaktischen Shock weitgehend ähnlich: der Blutdruck nimmt in beiden Fällen stark ab, die Bronchialmuskulatur und die glatte Muskulatur der Milz kontrahieren sich.

[19] Burn, J. H. u. H. H. Dale: J. of Physiol. **61**, 185 (1926). — [20] Feldberg, W.: Arch. f. exper. Path. **140**, 156 (1929). — [21] Mac Kay, M. E.: J. of Pharm. **37**, 349 (1929).

Aus dem Physiologischen und Allgemeinen Pathologischen Institut der Universität Debrecen.

Histamin- und Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz.

Von

S. Went und **K. Lissák.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. VIII. 1935.)

Die während der letzten Jahre von Feldberg und Mitarbeitern[1, 2] ausgeführten Untersuchungen, welche kürzlich auch von anderer Seite Bestätigung fanden[3], scheinen die Frage nach der Entstehungsweise des anaphylaktischen Shockes im Sinne der Histamintheorie zu entscheiden. Es wurde nämlich festgestellt, daß wenn man an der isolierten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen durch Durchströmung mit einem das homologe Eiweiß enthaltenden Perfusat die bekannte bronchiale Reaktion auslöst, in der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit eine Substanz nachweisbar wird, welche nach ihrer Wirkung auf den Darm, die Uterusmuskulatur, Nebennierenmark und Blutdruck völlig dem Histamin entspricht. Anscheinend wird also während des anaphylaktischen Shockes aus den Geweben Histamin oder eine histaminartige Substanz frei, die dann die charakteristischen Symptome auslöst. In diesem Institut haben K. Lissák und F. Kokas[4] den Einfluß des Histamins und des anaphylaktischen Shockes auf den Blutdruck, die Milz und Bronchialmuskulatur von Hunden untersucht. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß die untersuchten Organe sowohl auf Histamin wie auch im anaphylaktischen Shock sich vollkommen ähnlich verhalten: der Blutdruck nimmt in beiden Fällen stark ab, Bronchialmuskulatur und die glatte Muskulatur der Milz kontrahieren sich.

Zieht man jedoch auch die zahlreichen anderen Daten bezüglich der Symptomatologie und des Entstehungsmechanismus des Histamin- und anaphylaktischen Shockes in Betracht und vergleicht die für und wider die Histamintheorie sprechenden Beobachtungen miteinander, so stößt es auch heute noch auf Schwierigkeiten, den anaphylaktischen Shock einfach als eine Histaminvergiftung aufzufassen.

Unsere nächstfolgenden Beobachtungen weisen eben darauf hin, daß in der Entstehung des anaphylaktischen Shockes außer dem Histamin

---

[1] Bartosch, R., W. Feldberg u. E. Nagel: Pflügers Arch. **230**, 647 (1932). — [2] Bartosch, R, W. Feldberg u. E. Nagel: Ebenda **231**, 616 (1933). — [3] de Burgh Daly, I. u. H. Schild: Proc. of the Phys. Soc. **1934**, Okt. 20. — [4] Lissák, K. u. F. Kokas: Arch. f. exper. Path. **179**, 603 (1935).

auch anderen Faktoren eine wichtige Rolle zukommt. Diese Beobachtungen wurden an isolierten, überlebenden, mit histamin- bzw. proteinhaltiger Tyrodelösung durchströmten Herzen von normalen und sensibilisierten Meerschweinchen erhoben. Zur Durchströmung diente eine mehrfach modifizierte Methode von Langendorff; zur Sicherung des Perfusionsdruckes diente jener hydrostatische Druck, welcher durch die Niveaudifferenz zwischen Herzen und dem das Perfusat enthaltenden Gefäße entstanden ist. Das Perfusat wurde in einem eigens dazu dienenden Apparat oxygeniert und seine Reaktion genau auf p_H 7,2 eingestellt. Das Gewicht der Versuchstiere schwankte zwischen 250—300 g.

a) Untersuchungen am normalen Herzen.

Die Wirkung von Histamin wurde am isolierten Meerschweinchenherzen unseres Wissens bisher noch nicht untersucht. Die früheren Angaben beziehen sich auf Fisch-, Frosch-, Kaninchen- und Katzenherzen. Es wird hier natürlich über Versuche, die am in situ gelassenen Herzen durchgeführt wurden, nicht gesprochen, da ja in diesen das Verhalten des Herzens größtenteils durch verschiedene extrakardiale Faktoren bestimmt wird. Nach Beresin[5] erfolgt auf Histaminverdünnungen von 1 : 10000000 am isolierten Hechtherzen eine Verstärkung des Herzschlages, auf größere Dosen wird auch die Frequenz der Herztätigkeit erhöht. Einis[6] fand am Froschherzen auf Histaminverdünnungen von 1 : 100000 eine Herabsetzung der Frequenz, bei höheren Konzentrationen (1 : 10000—1 : 1000) periodische Stillstände. Am isolierten Kaninchenherzen beobachtete Einis nach Injektion einer 1 : 1000 Histaminlösung eine ausgeprägte Frequenzsteigerung. Viotti[7] fand am isolierten Kaninchenherzen auf 0,00001—0,00005%ige Histaminlösungen Frequenzsteigerung und geringfügige Abnahme der Amplitude; eine zehnfach stärkere Konzentration übte auf Frequenz und Schlaghöhe ausgesprochen hemmende Wirkung aus, wogegen 0,001—0,02%ige Lösungen auf die Herztätigkeit wiederum erregend wirkten. Gunn[8] beobachtete am Katzenherzen auf Verdünnungen von 1 : 1000000 Frequenzsteigerung, am Kaninchenherzen dagegen auf Verdünnungen von 1 : 30000 zuerst Zunahme, nachher Verminderung der Amplitude. Es ist von besonderer Bedeutung, daß nach Rigler und Tiemann[9] die herzerregende Wirkung des von Haberlandt[10] und von Demoor[11] beschriebenen Herzhormons („Substances actives") auf das im Präparat anwesende Histamin zurückzuführen ist.

Wir haben in unseren Versuchen unmittelbar in die Herzkanüle Histaminlösungen je 1 cm von 1 : 1000, 1 : 10000, 1 : 100000, 1 : 500000,

[5] Beresin: Russk. Wratsch. **1913**, 1538. — [6] Einis, W.: Biochem. Z. **52**, 96 (1913). — [7] Viotti, C.: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1085 (1924). — [8] Gunn, J. A.: J. of Pharm. **29**, 325 (1926). — [9] Rigler, R. u. F. Tiemann: Pflügers Arch. **222**, 450 (1929). — [10] Haberlandt: Ebenda **212**, 587 (1926) usw. — [11] Demoor, J.: Arch. Intern. Physiol. **20**, 29 (1922); **20**, 446 (1923).

1 : 1000000, 1 : 5000000 und 1 : 10000000 Verdünnungen injiziert. Man konnte aus dem Rauminhalt der Kanüle berechnen, daß die derart zugegebenen Histaminlösungen ungefähr auf das Dreifache verdünnt wurden, als sie zur Wirkung gelangten.

Wie die Abb. 1 zeigt, wurde die Kontraktionshöhe des Herzens auf Histamin — außer Verdünnungen von 1 : 10000000 — stark gesteigert, wobei die Frequenz kaum oder gar nicht beeinflußt wurde. Isoliertes Meerscheinchenherz verhält sich daher — unabhängig von der Konzentration der noch wirksamen Histaminlösungen — ganz typisch und ist dabei seine Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanz beinahe so hoch wie die der empfindlichsten Organe. Unzweifelhaft ist, daß überlebendes Meerschweinchenherz auch in Verdünnungen von 1 : 10—15000000, und zwar durch ganz charakteristische Manifestationen, das Vorhandensein des

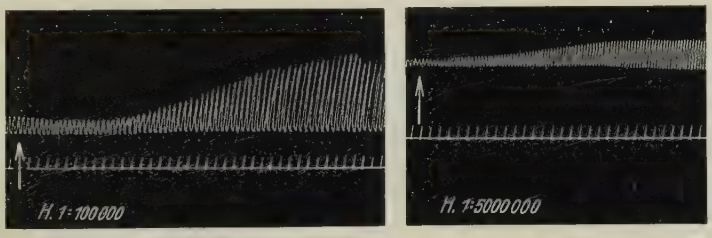


Abb. 1.

Histamins anzuzeigen fähig ist. Die Wirkung offenbarte sich 8—15 Sekunden nach Einführung der Base, und war am besten wahrnehmbar, wenn der Zeiger eine Herzkurve mit niedrigen Amplituden schrieb. Die Wirkung hatte, von der Konzentration abhängend, eine Dauer von $^1/_2$—1 Minute.

Wir wollen diesmal nicht auf die Besprechung des Herzwirkungsmechanismus von Histamin näher eingehen. Es scheint eine offene Frage zu sein, ob der erregende Effekt des Histamins als Reizung der motorisch-sympathischen Endorgane aufzufassen ist, oder ob es sich hier um eine auf die Herzmuskelzellen ausgeübte direkte Wirkung handelt.

In einer nachfolgenden Versuchsreihe haben wir 1 ccm Rinderserum von 1 : 10, 1 : 100, 1 : 500 und 1 : 1000 Verdünnung in die Herzkanüle injiziert. Es wurde festgestellt, daß die Verdünnungen von 1 : 10, oft aber auch jene von 1 : 100 die Tätigkeit des normalen überlebenden Meerschweinchenherzens deutlich beeinflußt haben. Die Wirkung war nicht typisch; sie zeigte sich manchmal 8—15 Sekunden nach der Injektion in Form von Arrhythmien, ein andermal in vorübergehender und geringer Erhöhung von Amplitude oder Frequenz, mitunter auch in Herabsetzung der letzteren, und war immer 8—15 Sekunden nach der Injektion bemerkbar. Rindersera von 1 : 200—1 : 1000 Verdünnungen übten auf das isolierte überlebende Herz des normalen Meerschweinchens in keinem Versuche bemerkbare Wirkung aus.

b) Untersuchungen am sensibilisierten Herzen.

Zur Untersuchung der Wirkung des anaphylaktischen Shocks wurden Meerschweinchen von 250—300 g durch intraperitoneale Einspritzung von 0,3 ccm Rinderserum sensibilisiert. Nach 18—20 Tagen wurde das isolierte überlebende Herz mit oxygenierter Tyrodelösung durchströmt, während in die Herzkanüle Histaminlösungen (1 ccm von verschiedener Konzentration) bzw. Rinderserum von 1 : 200—1 : 1000 Verdünnung injiziert wurde.

Das sensibilisierte Herz verhielt sich Histamin gegenüber ebenso wie das normale und zeigte auch dieselbe Empfindlichkeit.

Auf die Einwirkung von 1 ccm 1 : 200—1 : 1000 Verdünnung des homologen Serums — wodurch, wie gesagt, das normale Herz gar nicht beeinflußt wurde —, verhielt sich das isolierte, überlebende Herz sen-

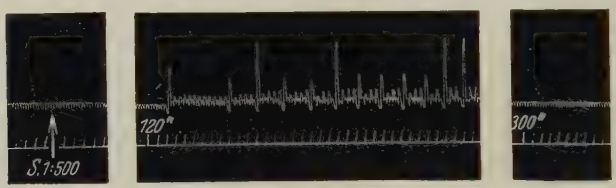


Abb. 2.

sibilisierter Meerschweinchen sehr charakteristisch. 1—$1^1/_2$—3 Minuten nach der in die Herzkanüle gegebenen Injektion (Abb. 2) trat eine ausgesprochene Arrhythmie mit Herabsetzung der Schlagfolge auf, die zumeist eine Minute lang dauerte und zuweilen wieder in die normale Tätigkeit überging, ein andermal aber mit progressiver Abnahme der Amplitude zum Stillstand des Herzens führte. Das nach Abklingen des „Shocks" wieder sich normal kontrahierende Herz reagierte nach abermaliger Zusetzung von homologem Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle nicht, und zwar besonders dann nicht, wenn zur Auslösung des Shocks eine größere Antigenmenge (z. B. 1 ccm Rinderserum von 1 : 200 Verdünnung) verwendet wurde; es war aber auch zu beobachten, daß manchmal nach einer zweiten, ja sogar nach einer dritten Injektion ähnliche Effekte wie nach der ersten, jedoch von bedeutend kleinerer Intensität erfolgten. Es ist anzunehmen, daß in den beschriebenen Fällen durch den ersten „Shock" nur eine partielle Desensibilisation herbeigeführt wurde. Falls beim sensibilisierten Meerschweinchen durch intravenöse oder intrakardiale Darreichung ein tödlicher Shock herbeigeführt und das ausgeschnittene isolierte Herz unmittelbar nach dem Tode mit Tyrodelösung durchströmt wurde, blieb die Zufügung homologen Eiweißes wirkungslos, wogegen sich auf Histaminzugabe an demselben Herzen typische Histaminwirkung offenbarte. Diese Beobachtung beweist, daß am sensibilisierten Herzen die auf die Ein-

wirkung von homologem Eiweiß zustandegekommene Veränderung als eine wirkliche anaphylaktische Reaktion aufzufassen ist. Interessant und für die Verhältnisse sehr bezeichnend ist, daß im Falle der Perfusionsflüssigkeit des infolge der überstandenen Eiweißwirkung immer schwächer kontrahierenden und sich zum Stillstand nähernden Herzens Histaminlösung zugesetzt wurde, die Herztätigkeit wieder kräftiger geworden ist und die Kontraktionsamplitude sich auf das 20—30fache erhöhte, mit einem Worte, daß im Gegensatz zur charakteristischen Shockwirkung eine ebenfalls charakteristische entgegengesetzte Histaminwirkung zustande gekommen ist (Abb.3). Nennenswert ist schließlich, daß durch 1 ccm eines heterologen Serums (z. B. Hundeserum in einer Verdünnung von 1 : 1000) unter vollkommen identischen Bedingungen die Tätigkeit des mit Rinderserum sensibilisierten Herzens ebenso wenig wie durch Rinderserum die des normalen Herzens

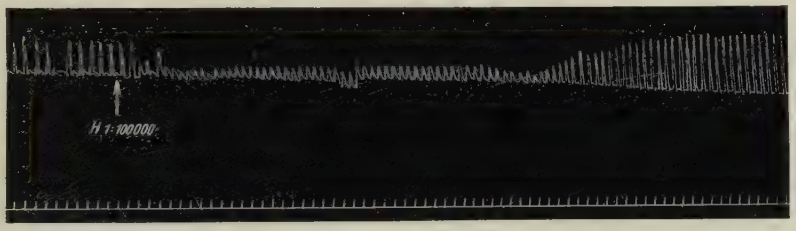


Abb. 3.

beeinflußt wurde. Es ist demnach kaum zu bezweifeln, daß das Verhalten des sensibilisierten Herzens homologen Eiweißkörpern gegenüber als eine spezifische und mit der Anaphylaxie zusammenhängende Shockerscheinung aufzufassen ist, wobei zumeist eine Desensibilisierung zustande gekommen ist. Es ist aber klar, daß diese Wirkung mit der am Meerschweinchenherzen wahrnehmbaren und höchst charakteristischen Histaminwirkung nichts Gemeinsames aufweist, vielmehr weichen die beiden voneinander stark ab. Daraus aber folgt, daß in dem Herzen im anaphylaktischen Shock keine histaminähnlichen Substanzen frei werden, sondern die auf die Einwirkung von homologen Eiweißkörpern auftretende Arrhythmie und Frequenzabnahme durch irgendeinen anderen Faktor — eventuell durch eine andere Substanz — herbeigeführt wurde. Daneben ist es auch möglich, daß aus anderen Organen — so z. B. aus der Lunge — im anaphylaktischen Shock Histamin freigesetzt wird, dem im Erzeugen von einem Teil der anaphylaktischen Erscheinungen eine wichtige Rolle zukommt. Es geht aber aus unseren Versuchen hervor, daß die Herztätigkeit des isolierten Meerschweinchenherzens im Verlaufe anaphylaktischer Reaktionen charakteristische Änderungen erleidet, die mit der Wirkung von Histamin in keinerlei Zusammenhang stehen, sondern von dieser vollends abweichen. Anaphylaktische Erscheinungen können daher einfach mit einer Histaminwirkung keineswegs erklärt werden. Es ist offenbar, daß es sich

hier um einen weit komplizierteren Mechanismus handelt, wo neben Histamin auch andere, nicht weniger wichtige Faktoren eine Rolle spielen.

Wie sich die Verhältnisse unter solchen Umständen am in situ gelassenen Herzen gestalten, diesbezüglich findet man in den Versuchen von Bartosch, Feldberg und Nagel[1, 2] wichtige Hinweise. Genannte Autoren haben, wie schon erwähnt, das Herz-Lungenpräparat mit Ovalbumin sensibilisierter Meerschweinchen von der Trachea aus künstlich beatmet und ließen es mit Ringerlösung durchströmen. Während das Herz bei dieser Anordnung infolge der niedrigen Temperatur des Perfusats (26—28 °C) spontan nicht schlägt, tritt nach Zusatz des Antigens eine kräftige Tätigkeit auf. Aufs Herz normaler, nicht sensibilisierter Meerschweinchen übte das Ovalbumin enthaltende Perfusat keiner derartige Wirkung aus. Die Angaben von Wachstein[12] stehen mit diesen Beobachtungen scheinbar im Widerspruch; Wachstein konnte nämlich an Herzstreifenpräparaten normaler und sensibilisierter Kaninchen und Meerschweinchen nach Zusatz des Antigens gar keinen Unterschied nachweisen. Er bemerkt aber sehr richtig[13], daß zwischen den beiden Beobachtungen kein Widerspruch besteht. Die Wiederherstellung der Herztätigkeit war nämlich in den Feldbergschen Untersuchungen nicht die Folge einer primären Shockwirkung, sondern sie dürfte auf sekundären Wege, durch die Einwirkung eines aus der Lunge ins Perfusat gelangten histaminähnlichen Stoffes, herbeigeführt werden. Es scheint daher, daß das Verhalten des in situ-Herzens nicht immer durch die Herzmuskulatur oder durch das Reizleitungssystem erlittene primäre Shockwirkung, sondern durch aus den anderen Geweben freigewordenes Histamin bestimmt wird. Diese Möglichkeit wird teils durch die außerordentlich große Histaminempfindlichkeit des Meerschweinchenherzens unterstützt, teils durch den Umstand, daß die Arrhythmie des mit Antigen enthaltender Tyrodelösung durchströmten sensibilisierten überlebenden Meerschweinchenherzens in einigen Sekunden aufgehoben wurde und in eine kräftige, normale Tätigkeit überging, falls in die Herzkanüle 1 ccm Histaminlösung von 1 : 5000000 Verdünnung injiziert wurde. Unzweifelhaft ist aber, daß das Verhalten des in situ gelassenen Herzens im anaphylaktischen Shock nicht nur von intrakardialen, sondern zum großen Teil auch von extrakardialen Faktoren abhängig ist; so unter anderem vom Zustande der Lungenkapillare, von der Drucksenkung im Kreislauf, von der Reaktion der Leber usw. Die sich am in situ gelassenen sensibilisierten Herzen entwickelnde primäre Shockwirkung kann daher unter solchen Umständen durch mit der Anaphylaxie zusammenhängende extrakardiale Veränderungen und Faktoren stark beeinflußt, ja sogar vollends überdeckt werden.

[12] Wachstein, M.: Z. exper. Med. **78**, 154 (1931). — [13] Wachstein, M.: Pflügers Arch. **231**, 24 (1933).

Die Frage, auf welchem Faktor oder welcher Substanz die anaphylaktische Reaktion des isolierten Meerschweinchenherzens beruht, wird im Laufe nachfolgender Untersuchungen näher erörtert werden.

Zusammenfassung.

Die Tätigkeit des normalen und sensibilisierten wie auch die des partiell und vollständig desensibilisierten Meerschweinchenherzens zeigt auf Histamin typische Veränderungen: die Amplitude der Kontraktionen wird stark erhöht, die Frequenz der Herztätigkeit wird dagegen kaum oder gar nicht beeinflußt. Am isolierten Herzen sensibilisierter Meerschweinchen trat auf die Einwirkung homologen Eiweißes ausgesprochene Arrhythmie mit Frequenzverminderung auf und das Herz wurde nachher in der Mehrzahl der Fälle spezifisch desensibilisiert. Die Tätigkeit des isolierten Herzens zeigt daher bei der anaphylaktischen Reaktion charakteristische Veränderungen, die mit den gleichfalls charakteristischen Histaminwirkungen nichts Gemeinsames haben, sondern von diesen vollständig abweichen. Anaphylaktische Erscheinungen können demnach nicht allein und ausschließlich auf Histaminwirkung zurückgeführt werden; es muß angenommen werden, daß hier neben Histamin auch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen.

Aus dem Physiologischen und Allgemeinen Pathologischen Institut der Universität Debrecen.

Parasympathicomimetische Wirkungen in den an Meerschweinchenherzen auslösbaren Shockerscheinungen.

Von

S. Went und **K. Lissák.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. VIII. 1935.)

Die in unserer vorhergehenden Arbeit[1] beschriebenen Versuche weisen darauf hin, daß bei der anaphylaktischen Reaktion des isolierten Meerschweinchenherzens — der Sympathicuswirkung des Histamins gegenüber — Manifestationen einer Vaguserregung im Vordergrunde stehen. Es konnte also angenommen werden, daß aus dem im Laufe der anaphylaktischen Läsion geänderten Muskelgewebe cholinartige Substanzen frei werden, welche in Abhängigkeit von ihrer Konzentration verschieden starke Vaguseffekte hervorrufen. Wir versuchten die Frage, ob es sich in dieser Hinsicht um Acetylcholin handeln kann, durch zwei Versuchsserien zu entscheiden.

In der einen Versuchsreihe wurde das isolierte Herz sensibilisierter Meerschweinchen mit einer Atropin enthaltenden (1 : 100000—1 : 50000), in der anderen mit einer physostigminhaltigen (1 : 20000—1 : 10000) Tyrodelösung durchströmt. Den Shock haben wir nun nebst dieser Einrichtung durch Einführung des homologen Eiweißes in die Herzkanüle auszulösen versucht.

In dem demonstrierten Versuch (Abb. 1) haben wir das Herz mit einer 1 : 100000 Atropin-Tyrodelösung perfundiert. Zur Auslösung des Shocks wurde 1 ccm einer 1 : 100-Rinderserumverdünnung in die Herzkanüle eingeführt. 3 Minuten nach diesem Eingriff — also in der Zeit, als sich die Shocksymptome auch in den früheren Versuchen entwickelten — konnte man eine ganz flüchtige, nur einige Sekunden lang dauernde Inkoordination der Herztätigkeit beobachten, die aber bald von rhythmischen kräftigen Kontraktionen gefolgt wurde, obwohl die Frequenz der Herztätigkeit auch fernerhin etwas reduziert geblieben ist. In anderen Versuchen — besonders bei Verwendung konzentrierterer (1 : 50000) Atropinlösungen — blieben selbst diese flüchtigen, geringen Störungen der Herztätigkeit aus. Offensichtlich kann also die Entwicklung des anaphylaktischen

[1] Went, S. u. K. Lissák: Arch. f. exper. Path. **179**, 609 (1935).

Shocks an isolierten Meerschweinchenherzen durch Atropin verhindert werden, was zweifellos für die Anwesenheit von cholinartigen Stoffen spricht.

Ob nun der fragliche Stoff ein Cholinester ist, darüber geben unsere Versuche bezüglich der Physostigminwirkung einige Anhaltspunkte.

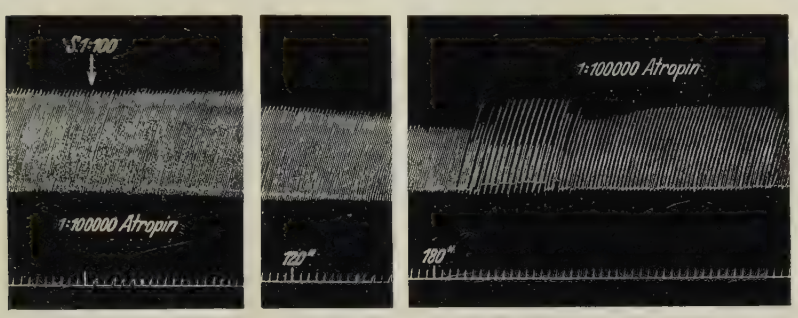


Abb. 1.

In der zweiten Versuchsreihe wurde das Herz mit 1 : 10000-Physostigmin-Tyrodelösung perfundiert und der Shock mit 1 ccm einer 1 : 100-Rinderserumverdünnung ausgelöst. Durch Physostigmin wird bekanntlich die Wirkung von Cholinester und auch die des Acetylcholins gesteigert,

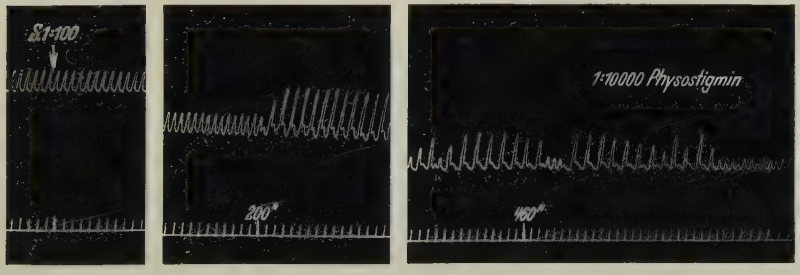


Abb. 2.

indem nach Loewi und Navratil[2] die fermentative Spaltung dieser Stoffe durch Physostigmin verhindert wird. Ist also die wirksame Substanz Acetylcholin, so ist bei Physostigminherzen eine viel stärkere Vaguswirkung zu erwarten als vorher — d. h. ein prompt eintretender Stillstand des Herzens zufolge der Shockwirkung. Es ist aber zu bemerken (Abb. 2), daß bei Physostigminherzen im Beginn der vierten Minute nach Einführung

[2] Loewi, O. u. E. Navratil: Pflügers Arch. **214**, 689 (1926).

des homologen Eiweißes sich ein typischer Herzshock entwickelte, welcher manchmal nach einigen Minuten zum Stillstand des Herzens führte, manchmal ging es aber — wie normalerweise — zu einer koordinierten normalen Herztätigkeit über.

Das Physostigmin hat also die Shocksymptome nicht im geringsten beeinflußt, was die Annahme ausschließt, daß hier als Shocksubstanz ein Cholinester oder das Acetylcholin selbst verantwortlich gemacht werden könnte.

Nach diesen Beobachtungen über Atropin- und Physostigminwirkung lag der Gedanke nahe, daß die fragliche Shocksubstanz kein Cholinester, sondern das Cholin selbst wäre. Nach Dale[3] ist das Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd an sich ein biologisch unwirksamer Stoff. Trotzdem ist es aber bekannt, das 1 g Cholin pro Kilogramm beim Kaninchen tödliche Vergiftung, in kleineren Dosen Pupillenverengerung, gesteigerte Speichelsekretion hervorruft, am überlebenden Froschherzen die Hemmungsapparate erregt. Auf Grund dieser Überlegungen untersuchten wir die Wirkung verschiedener Cholinlösungen auf das isolierte Herz von normalen und sensibilisierten Meerschweinchen. Diese Versuche sind noch keineswegs abgeschlossen; auf einen interessanten Umstand möchten wir aber schon jetzt aufmerksam machen. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß das Cholin in unseren Meerschweinchenherzversuchen sich biologisch als eine relativ unwirksame Substanz erwies, indem es nur in konzentrierteren Lösungen (bis etwa 1 : 1000 Verdünnung) merkbar auf die Hemmungsapparate einwirkte, größere Verdünnungen blieben dagegen ganz wirkungslos. All das bezieht sich aber nur auf das normale Herz. Die Cholinempfindlichkeit des sensibilisierten Herzens scheint viel größer zu sein, denn auf Cholinlösungen von etwa 1 : 20000 Verdünnung zeigten sich bereits ausgesprochene Manifestationen einer Vaguserregung. Allerdings können diese Verhältnisse nur durch weitere Versuche geklärt werden.

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen glauben wir den anaphylaktischen Shock keinesfalls mit der Histaminvergiftung identifizieren zu dürfen. In der Tat verhält es sich vielmehr so, daß während des Shocks aus den einzelnen Gewebsarten, ihrer chemischen Zusammensetzung und spezieller Funktion entsprechend, ferner in Abhängigkeit von der Schwere der Läsion biologisch wirksame Stoffe verschiedener Natur und Wirkung frei werden, welche vor allem Störungen in der chemischen Regulation des vegetativen Nervensystems verursachen; die Ursache dieser Störungen ist zum Teil zweifellos darin zu suchen, daß die Empfindlichkeit der autonomen Nervenendigungen den chemischen Regulatoren gegenüber im Laufe der Sensibilisation eine Änderung erfährt.

[3] Dale, H. H.: Lancet **1929**, S. 1285.

Zusammenfassung.

Bei der anaphylaktischen Reaktion des isolierten Meerschweinchenherzens dominieren — der Sympathicuswirkung des Histamins gegenüber — Manifestationen einer Vaguserregung. Es kann also angenommen werden, daß im Laufe der anaphylaktischen Läsion aus dem geänderten Herzmuskel cholinartige Stoffe frei werden, die in Abhängigkeit von ihrer Konzentration verschieden starke Vaguseffekte hervorrufen. An mit atropinhaltiger (1 : 50000—1 : 100000) Tyrodelösung durchströmten sensibilisierten Herzen konnte der Shock nicht ausgelöst werden; Physostigminhaltige (1 : 10000—1 : 20000) Tyrodelösungen ließen dagegen die Shockwirkung unbeeinflußt. Es ist also anzunehmen, daß der wirksame Stoff kein Cholinester, sondern das Cholin selbst ist. An normalen Meerschweinchenherzen ist das Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd relativ unwirksam, die Empfindlichkeit des sensibilisierten Herzens scheint dagegen hochgradig gesteigert zu sein.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: O. Gros.

Diureseversuche an der Maus.

VII. Mitteilung: Versuche über die diuretische Wirkung einiger ätherischer Öle an der weißen Maus.

Von

M. R. Bonsmann und F. Hauschild.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. IX. 1935.)

Es wurde im folgenden versucht, die diuretische Wirkung der ätherischen Öle aus einigen als Species diureticae offizinellen Drogen an der weißen Maus festzustellen. Zur Verwendung kamen die ätherischen Öle aus Juniperus, Levisticum und Petroselinum* sowie ein wahrscheinlich diuretisch indifferentes Öl aus dem Beifuß (Artemisia vulgaris).

Die harntreibende Wirkung dieser Drogen ist schon lange in der Volksmedizin bekannt und soll besonders bei Petroselinum und Juniperus hervortreten[1]. D. Cow[2] beschreibt Diureseversuche mit wässerigen Lösungen der Extrakte von Juniperus, Petroselinum und Equisetum am mit permanenter Blasenkanüle versehenen Hunde und fand die größte Diuresevermehrung bei Extractum Juniperi. Nach seinen Angaben wirken, diese Extrakte nur per os und nicht subcutan. Es wird angenommen, daß die ätherischen Öle durch direkten Nierenreiz[3] harntreibend wirken, und in größeren Dosen sind nephritische Folgezustände leichter oder schwerer Form die Regel. Welchen Stoffen aus den pflanzlichen Diureticis aber die harntreibende Wirkung zukommt, ist noch nicht ganz sicher gestellt. Es ist nicht entschieden, ob als Wirkstoffe vorwiegend die ätherischen Öle oder die Saponine[3, 4] in Betracht kommen.

In der vorliegenden Mitteilung sollen nun die Resultate, die mit den oben aufgeführten ätherischen Ölen erhalten wurden, beschrieben werden. In weiteren, teils laufenden Versuchen wird auch der Einfluß der Saponine auf die Diurese der weißen Maus geprüft werden.

Zunächst wurde die tödliche Dosis der betreffenden Öle bei subcutaner Injektion ermittelt; sie lag bei allen vier Ölen bei etwa 4 mg/1 g Maus. Die Todesart ist bei allen untersuchten Ölen die gleiche: die Tiere starben unter Streckkrämpfen. Als Versuchsanordnung wurde die von Bons-

---

* Die ätherischen Öle wurden bezogen von der Firma Schimmel & Co., Leipzig-Miltitz.

[1] Flamm-Kroeber: Rezeptbuch d. Pflanzenheilkunde. Hippokr.-Verlag 1934, S. 45—50 — [2] Cow, D.: Arch. f. exper. Path. **69**, 393 (1912). — [3] Meyer u. Gottlieb: Exper. Pharm. **1933**, 510. — [4] Kofler, L.: Die Saponine. S. 239—240. Wien 1927.

mann[5,6] beschriebene, bei den Diureticis verschiedener Gruppen erprobte Methodik eingehalten, jedoch wurden auch außer der subcutanen Injektion die Öle intraperitoneal und per os zugeführt. Die Messungen wurden an mindestens 3—4 Gruppen zu je sechs Mäusen vorgenommen, so daß gute Durchschnittswerte resultierten (s. Tabelle). Die Art der Applikation der Öle bereitete zunächst einige Schwierigkeiten. So wurde zuerst versucht, diese als Emulsion mit Gummi arabicum zu injizieren, jedoch störte der Einfluß des Gummi arabicum auf die Resorption, so daß davon wieder abgegangen wurde und das Öl mittels einer Spritze mit Feineinteilung direkt appliziert wurde. Reizerscheinungen von Seiten der Haut oder der Bauchhöhle traten nicht ein.

Oleum Juniperi.

Der Wacholderbeerextrakt wird seit alten Zeiten als ein harntreibendes Mittel angewendet und ist auch in den Spec. diureticae offizinell. Es war wahrscheinlich, daß dem ätherischen Öl, welches darin enthalten ist, die diuretische Wirkung wenigstens zum Teil zukommt. Johannessohn[7] berichtet über die am Menschen geprüfte therapeutische Wirkung des Extraktes und schreibt die diuretische Wirkung ebenfalls den darin enthaltenen ätherischen Ölen zu. Wir konnten dies in den Versuchen an der weißen Maus bestätigen. Zunächst erhielten einige genormte Gruppen 8,0 mg Ol. Junip./20 g Tier als Emulsion mit Gummi arabicum intraperitoneal. Kurve 1 in Abb. 1 zeigt, daß die Maximaldiurese erst nach einigen Tagen erreicht ist und allmählich abklingt. Bei subcutaner Darreichung der gleichen Menge reinen Öles erfolgt der Anstieg jedoch sofort (Abb. 1, Kurve 2). Per os gegeben, führte Wacholderbeeröl sofortige starke Vermehrung der Harnausscheidung herbei (Abb. 2, Kurve 1), während 0,2 ccm einer mit Wacholderbeeröl gesättigten 0,2%igen Kochsalzlösung keinen Einfluß auf die Diurese ausübten, hier also die Konzentrationen zu gering zu sein scheinen (Abb. 2, Kurve 2). In gleichlaufenden Versuchen erfolgte nach intraperitonealer Injektion von etwa 30% der Dosis

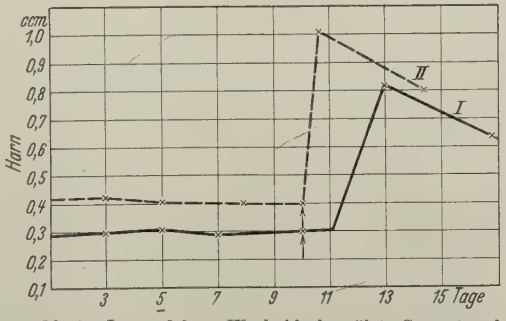


Abb. 1. I —— 8,6 mg Wacholderbeeröl in Gummi arab. intraperiton.; II - - - 8,6 mg Wacholderbeeröl rein, subcutan. Die Injektion erfolgte jedesmal an dem Pfeil.

[5] Bonsmann: Arch. f. exper. Path. **175**, 322 (1934). — [6] Bonsmann u. Müller-Neff: Ebenda **179**, 77 (1935). — [7] Johannessohn: Z. f. ärztl. Fortbildung **28**, Nr. 352 (1931).

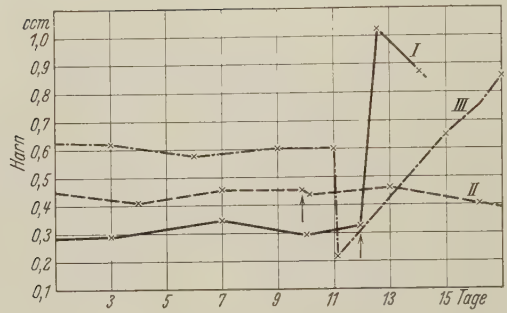


Abb. 2. I —— etwa 2 Tropfen Wacholderbeeröl per os; II --- mit Wacholderbeeröl gesättigte 0,2 %ige Na Cl-Lösung 0,2 ccm/20 g Maus subcutan; III ·-·- Wacholderbeeröl rein, ohne Gummi arab. intraperit. (25 % der Dos. letal.)

letalis des Öles zunächst eine Diuresehemmung, die erst nach 4 Tagen zur Norm zurückkehrt und nach 6 Tagen 35% über der Norm liegt (Abb. 2, Kurve 3). Die im allgemeinen gegebenen Dosen lagen zwischen 10—25% der Dos. let. und die Mortalität bewegte sich in mittleren Grenzen. Von 90 Tieren gingen 8 zugrunde und 25% der Tiere zeigten vorübergehende Hämaturie, sonst ohne bemerkenswerte Schädigungen, die wahrscheinlich durch den Nierenreiz der Öle und nicht durch das Auspressen bedingt war.

Oleum Petroselini.

Bei Oleum Petroselini war ebenfalls eine diuretische Wirkung zu erwarten. Das Öl wurde in der gleichen Form den Mäusen verabreicht, wie schon oben bei Oleum Juniperi beschrieben. Es rief, wie aus den Kurven in Abb. 3 und 4 ersichtlich, im großen und ganzen keine so starke Diurese hervor wie Juniperus. Was die Mortalität betrifft, so war diese bei der intraperitonealen Injektion und bei der Darreichung per os eine recht große (20%). Die gesättigte wässerige Lösung des Öles in 0,2%iger Kochsalzlösung rief bei subcutaner Injektion im Gegensatz zu dem Befunde bei Oleum Juniperi eine deutliche Vermehrung der Harnausscheidung hervor, es genügten also bereits bedeutend geringere Mengen zur Erzeugung einer Diurese. Es scheint sich beim Ol.

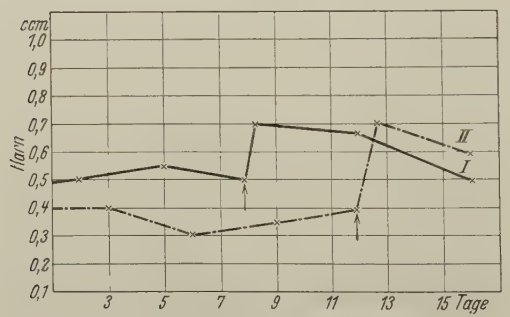


Abb. 3. I —· Petersilienöl rein, intraperit.; II ·-·- Petersilienöl subcutan.

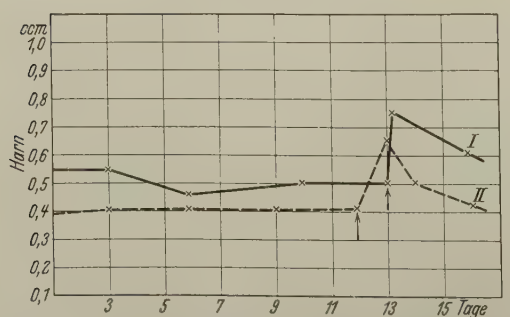


Abb. 4. I —— Petersilienöl per os; II --- Petersilienöl in wässeriger 0,2 %iger Na Cl-Lösung subcutan.

Petroselini um ähnliche Verhältnisse wie beim Salyrgan[6] zu handeln: die diuretische Dosis liegt anscheinend nur in einem engen Bezirk; bei höheren Dosen kommt man in den toxischen Bereich, wo die Harnsekretion beeinträchtigt wird.

Oleum Levistici.

Die Liebstöckelwurzel wurde in der Medizin als schleimlösendes, schweiß- und wassertreibendes Mittel viel benutzt, sie ist aber auch in den Spec. diureticae offizinell. Das Öl wurde wieder in den beschriebenen Arten den Mäusen beigebracht und es rief ebenfalls, allerdings in bedeutend geringerem Maße, eine Diuresevermehrung hervor (Abb. 5). Die Mortalität war hier am geringsten. Die gesättigte, wässerige Lösung ergab keine vermehrte Harnausscheidung.

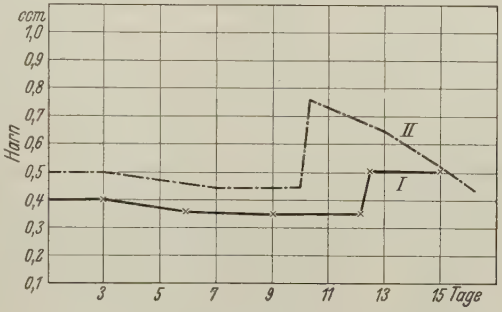


Abb. 5. I —— Liebstöckelöl rein intraperit.; II - - - - Liebstöckelöl per os.

Das Öl aus dem Beifuß, von dem in der Literatur nichts über harntreibende Eigenschaften berichtet wird, wurde als Kontrolle ebenso wie die anderen Öle den Mäusen verabreicht, und es zeigte sich, wie zu erwarten, nicht die geringste Diuresesteigerung.

Die folgende die Kurven zum Teil ergänzende Tabelle gibt eine Übersicht und die Zahlen geben die Mittelwerte der Diurese der Mäuse normal und nach Darreichung der Öle an. Es ist ersichtlich, daß die Schwankungen der normalen Harnausscheidung sich in Grenzen zwischen 0 bis maximal 30% über der normalen Mindestausscheidung bewegen, die als 100% bezeichnet ist, während die Diurese nach der Öldarreichung maximal bis zu 320% der Norm beträgt.

Höchster Normalwert in % des normalen Mindestwertes	Harnausscheidung nach Öl in % der Norm	Zunahme der Harnausscheidung nach Öl in %	Art der Zuführung des Öles
120	290	170	Wacholderbeeröl mit Gummi arabicum als Emulsion intraperitoneal.
130	220	90	
120	165	45	
104	270	166	
100	150	50	
100	140	40	
130	200	70	Wacholderbeeröl per os.
110	210	100	
120	183	63	
125	270	145	

Höchster Normalwert in % des normalen Mindestwertes	Harnausscheidung nach Öl in % der Norm	Zunahme der Harnausscheidung nach Öl in %	Art der Zuführung des Öles
125	153	28	Wacholderbeeröl rein intraperitoneal.
118	320	202	
110	160	— 50	
122	150	28	0,2%ige NaCl-Lösung mit Wacholderbeeröl gesättigt subcutan.
108	110	2	
115	105	— 10	
110	135	15	Petersilienöl als Emulsion intraperitoneal.
111	150	39	
105	170	65	
100	170	70	0,2%ige NaCl-Lösung mit Petersilienöl gesättigt subcutan.
100	155	55	
120	180	60	
100	108	8	Liebstöckelöl intraperitoneal.
114	200	86	
110	160	50	
111	130	19	Liebstöckelöl per os.
109	135	26	
110	108	— 2	0,2%ige NaCl-Lösung mit Liebstöckelöl gesättigt subcutan.
117	120	3	
105	145	40	Liebstöckelöl subcutan.
100	140	40	

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Versuche zeigen, daß sich die weiße Maus auch für die Prüfung der diuretischen Wirkung von ätherischen Ölen eignet.

Im allgemeinen ergab die perorale Einverleibung die besten Ergebnisse, und zwar nach der Stärke in der Reihenfolge: Ol. Juniperi, Ol. Petroselini, Ol. Levistici. Aber auch bei subcutaner und intraperitonealer Injektion wurden Diuresen erzielt, am ausgesprochendsten bei Juniperus. Beim Petersilienöl sind noch geringe Mengen wirksam; peroral und intraperitoneal ist es am giftigsten von den untersuchten Ölen. Als Kontrolle gegebenes Beifußöl verhielt sich diuretisch völlig indifferent. Die Streuung der Normalwerte für die einzelne Mäusegruppe überstieg den Mindestwert um nicht mehr als 30%.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien.

Können Gifte vom Endocard aus wirken?

Von

A. de Châtel* (Szeged).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. VII. 1935.)

Die Frage, ob dem Endocard die Fähigkeit zukommt, Medikamente aus dem vorbeiströmenden Blute direkt aufzunehmen, galt bisher als unentschieden. Es lagen wohl verschiedene Beobachtungen vor, die in diesem Sinne zu sprechen schienen; so ist es seit langem bekannt, daß Arterienringe, Vorhofstreifen usw. in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, auf die Wirkung der in dieser gelösten verschiedenen Drogen reagieren, ferner daß das überlebende Froschherz, bei dem kein Coronarkreislauf vorhanden ist, durch die in der Speisungsflüssigkeit enthaltenen Gifte in seiner Funktion zu beeinflussen ist.

Man weiß auch, daß Gifte durch das Epicard durchtreten können. So hat Lohmann[1] den Sinusknoten durch Auflegen von Formolwatte ausgeschaltet, Nobel[2] erzielte Pulsverlangsamung und Arrhythmie, indem er in die Pericardtasche über dem Sinusknoten eine Lösung von Na. taurochol. einträufelte; Rothberger und Scherf[3] konnten den Sinusknoten ausschalten, indem sie auf dieselbe Weise Cocain einwirken ließen.

Exakte Beobachtungen, die das Resorptionsvermögen des Endocards beim Warmblüterherzen beweisen, standen jedoch noch aus; infolgedessen wurde an dem Wert einer intracardialen Injektion vielfach gezweifelt, da die auf diese Weise beigebrachten Mittel bei bereits stillstehendem Herzen nicht in den Coronarkreislauf kommen und somit nicht wirken könnten.

Mansfeld und Szent-Györgyi[4] gelang es, den Beweis zu bringen, daß verschiedene Gifte und Arzneimittel aus der Höhle des rechten Vorhofes auch dann zur Resorption gelangen, wenn dieser von den übrigen Herzteilen völlig gesondert durchströmt wird, so daß die genannten Gifte nicht in den Coronarkreislauf gelangen können. Auf Grund dieser Arbeit halten Meyer, Gottlieb und Pick in der 8. Auflage ihrer „Experimentellen Pharmakologie" (S. 119) daran fest, daß bei Überdosierung von Chloro-

* Staatl. Stipendist des Collegium Hungaricum, Wien.

[1] Lohmann: Pflügers Arch. **123**, 628 (1908). — [2] Nobel: Z. f. d. ges. exper. Med. **4**, 286 (1915). — [3] Rothberger u. Scherf: Ebenda **53**, 806 (1926). — [4] Mansfeld u. Szent-Györgyi: Pflügers Arch. **184**, 236 (besonders 258) (1920).

form in der Narkose das Chloroform auch unmittelbar vom Endocard des linken Ventrikels aus aufgenommen wird, so daß auf diese Weise der linke Ventrikel in erster Linie von der Giftwirkung betroffen wird.

Tatsächlich hatte schon Shookhoff[5] gezeigt, daß in die Jugularvene eingespritztes Novokain im Ekg. Anzeichen einer Leitungsstörung im rechten Tawara-Schenkel verursacht, während bei Injektion in eine Pulmonalvene Veränderungen auftreten, die auf eine Leitungsstörung im linken Schenkel schließen lassen. Somit wurde also bewiesen, daß das Reizleitungssystem auf die Wirkung eines Giftes bereits ansprach, als es mit ihm nur beim Vorbeiströmen in Berührung kam, was unbedingt als Zeichen einer Stoffaufnahme durch das Endocard aufzufassen ist.

1930 nahm Wiggers[6], ohne die Arbeit von Mansfeld und Szent-Györgyi zu erwähnen, ähnliche Versuche in Angriff und konnte mit einem modifizierten Langendorff-Verfahren zeigen, daß in die rechte Kammer gebrachte Chemikalien, und zwar Na- und Ca-Chlorid, Adrenalin, Strophanthin, Äther, Chloroform, Chloral, Ephedrin, Chinidin, ebenso hemmend bzw. erregend auf den linken Ventrikel wirkten, wie in etwas geringeren Dosen durch das Coronarsystem. Wiggers schloß aus diesen Beobachtungen auf die wichtige Rolle der Venae Thebesii, welche nicht nur bei ausgeschaltetem, sondern auch bei normal bestehendem Coronarkreislauf Substanzen zu resorbieren und den verschiedenen Herzteilen zuführen können.

Der einwandfreie Beweis einer Giftaufnahme durch das Endocard ließe sich beim normalschlagenden Herzen nur dann führen, wenn man den Coronarkreislauf ausschalten könnte. Dies ist nun bekanntlich bei den Kammern nicht möglich, da diese nach Verschluß einer großen Arterie (besonders der linken) gleich zu flimmern anfangen. Dagegen haben meine Versuche gezeigt, daß man die Coronararterien der Vorhöfe ganz ausschalten kann, ohne die Herztätigkeit zu gefährden. Es war daher naheliegend, zu untersuchen, ob intravenös eingespritzte Gifte auch dann noch auf den Vorhof wirken können, wenn sie nur durch das Endocard Zutritt haben.

Anatomische Vorbemerkungen.

Die Blutversorgung der Vorhöfe wird zwar von Spalteholz[7] in seinem bekannten Buche ausführlich beschrieben, es dürfte aber doch angezeigt sein, die Verhältnisse beim Hundeherzen auf Grund meiner eigenen Erfahrungen an Hand zweier Abbildungen darzustellen, die nach aufgehellten Spalteholz-Präparaten gezeichnet sind.

---

[5] Shookhoff: Z. exper. Med. **49**, 110 (1926). — [6] Wiggers: J. Pharm. and exper. Therap. **34**, 209 (1930). — [7] Spalteholz, Die Arterien der Herzwand. Leipzig (1924).

Abb. 1. Der rechte Vorhof bezieht beim Hundeherzen sein arterielles Blut von zwei Seiten her, und zwar:

1. Aus der Sinusknotenarterie, die am rechten Herzrande, nahe an der unteren Hohlvene, aus der rechten Coronararterie entspringt und im Bogen nach aufwärts verläuft, wobei sie sich hauptsächlich an die taenia terminalis hält, aber auch Äste auf die Wand beider Hohlvenen, sowie der Pulmonalvenen abgibt. Weiter vorn (gegen die Mittellinie) und an der medialen Fläche des rechten Herzohres pflegen aus der rechten Coronararterie noch

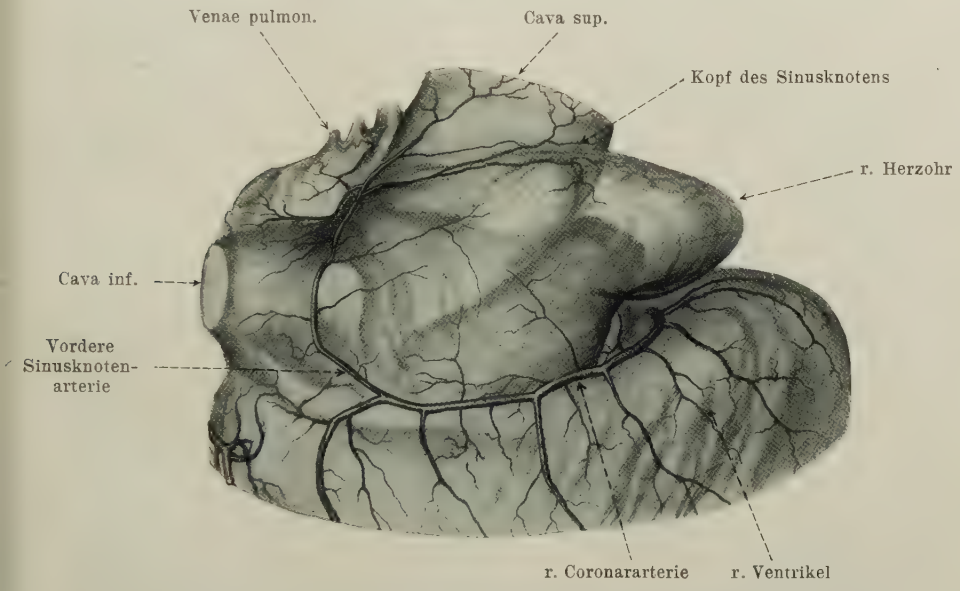


Abb. 1. Obere Herzteile von rechts. Blutversorgung des rechten Vorhofes und des Sinusknotens. Zeichnung nach einem nach Spalteholz injizierten und aufgehellten Präparat. Die Suspension in Öl läßt die obere Hohlvene zu breit erscheinen.

2—3 kleinere Arterien abzugehen, die aber nur einen kleinen Bezirk versorgen und mit dem Sinusknoten meist nichts zu tun haben. Zur Unterbindung der Sinusknotenarterie muß das Herz nach links herübergezogen werden; zur Unterbindung der Gefäße an der medialen Fläche des Herzohres zieht man dieses nach rechts und läßt die Aorta mit einem Spatel nach links ziehen.

2. Die andere für den Sinusknoten wichtige Arterie stammt aus dem Ramus circumflexus der linken Coronararterie oder aus ihrem Stamm. Sie läuft im Interaurikularband von links nach rechts. Abb. 2 zeigt die Vorderwand der Vorhöfe, nachdem Aorta und Pulmonalis weggeschnitten wurden. Das Präparat mußte, um den Ursprung dieser zweiten Arterie deutlich zu machen und auch noch den Hauptteil des linken Vorhofes (nach hinten zu) zu zeigen, stark gedreht werden, so daß der Verlauf der Arterie nun

nicht von links nach rechts, sondern infolge der Verkürzung nach oben zu gehen scheint. Die Ursprungsstelle dieses Gefäßes wird so präpariert, wie es Hill und Rothberger [8] für die Septumarterie angegeben haben; das linke Herzohr wird nach links, die art. pulmonalis nach rechts gezogen). Dieses Gefäß versorgt die Vorderfläche des linken Vorhofes, zieht im „Bachmann-Bündel" zum Sinusknoten und anastomosiert dort mit der Sinusknotenarterie aus der rechten Coronararterie. Diese beiden Gefäße sind meist nicht gleich stark entwickelt, sondern scheinen sich zu ergänzen: Ist

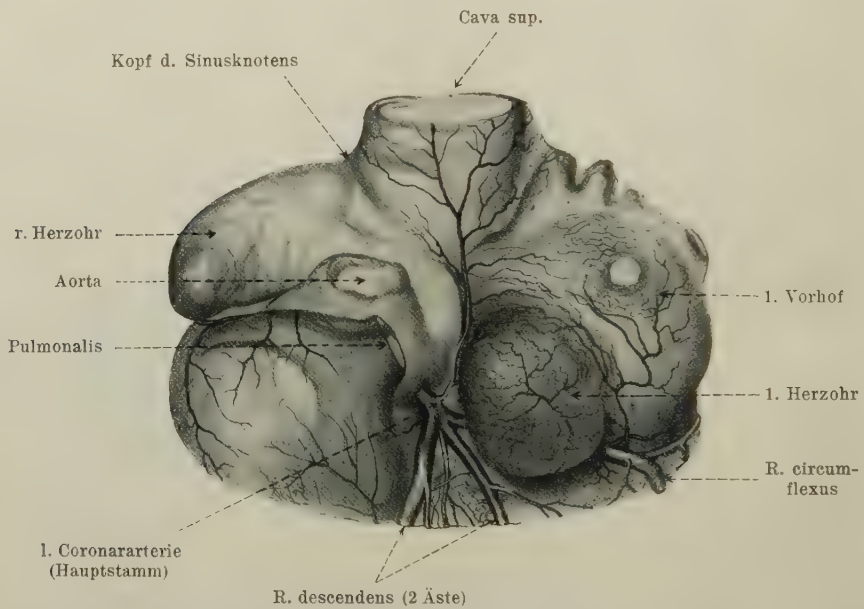


Abb. 2. Ansicht beider Vorhöfe von vorn und links, Aorta und der Pulmonalis abgeschnitten. Ursprung der zweiten, zum Sinusknoten ziehenden Arterie und Blutversorgung des linken Vorhofes.

die Sinusknotenarterie (1) stark, so ist das Gefäß aus der linken Cornoaria schwächer; ist dagegen die Sinusknotenarterie klein, so kann man damit rechnen, das zweite Gefäß stärker zu finden. In einem Versuch konnte ich am rechten Vorhof überhaupt keine Arterie finden und erst am Schluß des Versuches entdeckte ich an der medialen Fläche des rechten Herzohres ein aufsteigendes Gefäß, welches bis zum Sinusknoten zu reichen schien.

Die Hinterwand des linken Vorhofs erhält ihr arterielles Blut aus 2—3 kleinen Ästen, die aus dem Ramus circumflexus der linken Coronararterie aufsteigen und rechts in der Abb. 2, jenseits des linken Herzohres dargestellt sind.

[8] Hill u. Rothberger: Z. f. d. ges. exper. Med. **93**, 420 (1934).

Nach Unterbindung der genannten Gefäße, die mit bloßem Auge leicht zu sehen sind (links muß erst das Epicard gespalten werden), wird die Wand des rechten Vorhofes ganz anämisch, vom linken Vorhof aber, wenn man nur die vordere Arterie (2) unterbindet, nur die Vorderwand. In einigen Versuchen habe ich auch die an der Hinterwand aufsteigenden Äste unterbunden, wozu das Herz ganz aufgehoben werden muß; meist sind jedoch diese kleinen Gefäße nicht zu sehen und es scheint, daß sie für die uns hier interessierende Frage nicht von Bedeutung sind. Man darf freilich, wenn man das Ekg. untersucht, nicht vergessen, daß die dem Ösophagus zugekehrte Hinterwand des linken Vorhofes nicht anämisch gemacht worden ist.

Zwischen den beiden Vorhöfen, besonders den Herzohren, besteht beim Hunde- und auch beim Menschenherzen bezüglich der Blutversorgung ein deutlicher Unterschied, der an Präparaten nach Spalteholz gut zu sehen ist und von ihm auch erwähnt wird (l. c. S. 23, 24, 38, 64, 65). Der rechte Vorhof zeigt nach der Injektion zwar die einzelnen Gefäße mit ihren feinen Abzweigungen, aber es fehlt das dichte Netzwerk, welches durch die Anastomosen entsteht. Die Arterien ziehen über den rechten Vorhof wie Bäche über eine Wiese. Beim linken Vorhof dagegen, wieder besonders am Herzohr, und zwar an dessen vorderem Rande, wird ein feines Netzwerk sichtbar, welches durch die vielfachen Anastomosen entsteht.

Da wir nicht ganz sicher waren, ob wir die Injektionstechnik voll beherrschen, hat Herr Prof. Rothberger Herrn Prof. Spalteholz um seine Ansicht gebeten und ich darf nach dessen freundlicher Ermächtigung folgendes aus seiner Antwort veröffentlichen: „Wenn man auch bei Injektionen mit dem Schluß ‚Ich sehe keine Anastomosen, also sind keine vorhanden' immer sehr vorsichtig sein muß, so ist doch der Unterschied in der Gefäßversorgung, Gefäßanordnung und Gefäßdichte zwischen dem rechten und linken Vorhof so regelmäßig, so groß und auffällig, daß er kaum durch die Injektionstechnik und die Nachbehandlung erklärt werden kann". Wie erwähnt, finden sich entsprechende Angaben ja auch schon im Buche von Spalteholz.

Es ist nun von Interesse und für meine Fragestellung wichtig, daß Unger[9] unter der Leitung von Spalteholz feststellen konnte, daß die Menge der Venae Thebesii ganz bedeutend größer ist, als bisher angenommen wurde. Ihre Zahl und Dichte ist aber in den einzelnen Herzteilen sehr verschieden, und zwar sind sie besonders im rechten Vorhof und an den Endstücken der Hohlvenen in ungeheuer großer Menge vorhanden. Sie anastomosieren in reichem Maße miteinander, erfassen die ganze Dicke der Herzwand und führen aus ihr alles venöse Blut ab. Im linken Vorhof ist dagegen ihre Zahl wesentlich kleiner als im rechten und ihr Wurzelgebiet

[9] Unger. Z. Kreislaufforschg. **26**, 865 (1934); **27**, 56, 82 (1935).

erfaßt nicht die ganze Dicke der Wand. (Auf die von Unger in den Kammern erhobenen Befunde brauchen wir hier nicht einzugehen.) Am Schluß seiner Zusammenfassung sagt Unger: „Die morphologische Bedeutung und die Funktion der Thebesischen Venen und Sinusoide ist noch in keiner Weise geklärt". Jedenfalls aber geht doch aus all diesen Tatsachen hervor, daß der rechte Vorhof verhältnismäßig arm an Arterien ist, dagegen reich an Thebesischen Venen, während die Verhältnisse beim linken Vorhof umgekehrt liegen.

Versuchsanordnung.

Die Versuche sind ausschließlich an Hunden ausgeführt worden, die durch Morphin und Chloreton tief narkotisiert waren. Der Thorax wurde in der gewöhnlichen Weise geöffnet. In einem Teil der Versuche haben wir neben den Suspensionskurven vom rechten Vorhof und der rechten Kammer auch das Ekg. aufgenommen, und zwar haben wir vier unpolarisierbare Elektroden angelegt und außerdem die von Luisada[10] neuerdings empfohlene Ösophagussonde eingeführt, um die Veränderungen der *P*-Zacke in verschiedenen Ableitungen kennenzulernen. Diese Versuche haben zwar zu interessanten Ergebnissen geführt, können aber noch nicht als abgeschlossen angesehen werden, so daß ich auf ihre Beschreibung hier nicht eingehe.

In anderen Versuchen haben wir auf das Ekg. verzichtet und lieber am Kymographion bei langsamerem Gang gearbeitet, um die Veränderungen übersichtlicher zu bekommen. Gleichzeitig wurde auch der Carotisdruck verzeichnet. Die Injektion erfolgte immer in die Jugularis.

Nach dem Versuch wurden die Herzen nach Spalteholz injiziert, und zwar von beiden Coronararterien aus, obwohl sich infolge der Anastomosen die Zweige der rechten Coronaria meist auch von links her füllen lassen. Die Aorta wurde oberhalb der Klappen quer durchschnitten, dann in das Ostium der rechten Arterie die von Hill und Rothberger verwendete, am Ende abgebogene Kanüle eingeführt, durch die auch ohne Festbinden die Arterie gut gefüllt werden kann.

Bei der linken Arterie mußte aber wegen des kurzen gemeinsamen Stammes anders verfahren werden. Es wurde eine feine Venenkanüle in den Ramus descendens nach oben zu eingebunden, dann jede Aortentasche und darüber die Aorta selbst mit vaselinbestrichener Watte ausgefüllt und die Aorta darüber abgebunden. Bei Injektion in den Ramus descendens aufwärts fand die Masse dann in der Aorta einen genügenden Widerstand, um rückläufig alle Äste der linken Coronaria zu füllen. Schon auf diese Weise ließ sich leicht feststellen, ob die Vorhöfe gut anämisiert worden waren, da kleinste etwa übersehene Gefäßchen sofort hervortraten. Nach

[10] Luisada: Klin. Wschr. **1935**, S. 160.

der Injektion wurden rechtes und linkes Herz mit Formalin gefüllt und für 24 Stunden in Formalin gelegt, wonach die Kammern unterhalb der *a—v*-Grenze abgeschnitten wurden.

Über die Folgen der Unterbindung der Vorhofarterien.

Gegenüber den zahllosen Arbeiten, die sich mit dem Verschluß der zu den Kammern gehörenden Coronararterien befassen, ist über die Folgen der Unterbindung der Vorhofarterien so gut wie nichts bekannt. In dem Buche von Hochrein[11] findet sich nichts darüber, in dem Buche von Condorelli[12] wird (S. 65) nur die Arbeit von B. Kisch eingehend besprochen. Kisch[13] hatte an überlebenden Herzen von Kaninchen und Hunden (einmal auch an einem Kinderherzen) mit Hilfe der Suspensionsmethode die Folgen des Verschlusses der rechten und der linken Coronararterie auf die Vorhöfe untersucht. Er fand, daß bei Abklemmung einer Coronararterie die Kraft der Kontraktionen des gleichseitigen im Vergleich zu der des anderen Vorhofs deutlich abnimmt und sich gleich wieder erholt, wenn die Abklemmung aufgehoben wird. Mitunter, aber viel seltener als an den Kammern, wurde auch ein echter Alternans beobachtet. Kisch führt dieses seltene Vorkommen darauf zurück, daß die dünnwandigen Vorhöfe auch von ihrem Inhalt aus ernährt werden, die Störungen infolge der Abklemmung also nicht so hochgradig sind, wie unter denselben Versuchsbedingungen an den Kammern. Die normale Reizbildung in den Vorhöfen werde durch Abklemmung der linken Coronararterie nicht wesentlich beeinflußt, dagegen durch den Verschluß der rechten verlangsamt, während die heterotope gefördert werde. Über den Reizursprung kann jedoch aus den Kurven von Kisch infolge des Fehlens der Ekg.-Aufnahme, sowie der Kleinheit der mechanischen Ausschläge und der geringen Registriergeschwindigkeit nichts ausgesagt werden.

Die ersten, die eine Unterbindung der Vorhofarterien allein ausführten, scheinen Rothberger und Scherf[14] gewesen zu sein. In dem Bestreben, die Wege zu ermitteln, welche die vom Sinusknoten über die Vorhöfe ausstrahlende Erregung einschlägt, wurden sie auf die zum Sinusknoten führenden Arterien aufmerksam, die durch die verschiedenen Muskelunterbindungen, welche die Erregungsausbreitung stören sollten, manchmal mitgefaßt wurden. Es wurde dann auch die isolierte Unterbindung dieser Arterien ausgeführt und es stellte sich heraus, daß nach Verschluß der (vorderen) Sinusknotenarterie und des im „Bachmann-Bündel" verlaufenden Gefäßes sich meist sofort *a—v*-Rhythmus einstellt. Der Sinusknoten ist also gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich. Ich habe außer-

[11] Hochrein: Der Koronarkreislauf. Berlin 1932. — [12] Condorelli: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Dresden 1932. — [13] Kisch, B.: Arch. klin. Med. **135**, S. 281, besonders S. 298 ff. (1921). — [14] Rothberger u. Scherf: Z. exper. Med. **53**, 806 (1926).

dem beobachtet, daß nach Unterbindung aller sichtbaren Arterien am rechten Vorhof dieser mehr oder weniger dilatiert wird und eine mehr zyanotische Färbung annimmt. Dies ist auch begreiflich: denn die normale Farbe des rechten Vorhofes stammt einerseits von dem durch die Wand durchscheinenden venösen Blut, andrerseits von dem durch die Coronararterien fließenden arteriellen; die Farbe wird also mehr bläulich werden, wenn das Arterienblut abgeschaltet wird.

Die Vorhöfe schlagen aber auch bei Unterbindung aller Arterien weiter; die Frequenz ist entsprechend dem Reizursprung im a—v-Knoten geringer und die Ausschläge sind kleiner. Diese Verkleinerung könnte als inotrope Abschwächung infolge der Ischämie der Vorhofmuskulatur aufgefaßt werden, es ist aber zu bedenken, daß Bouckaert[15] bei normal durchbluteten Vorhöfen ebenfalls eine Verkleinerung der Ausschläge sah, als er durch Reizung des linken Accelerans einen a—v-Rhythmus erzeugte. Es scheint demnach, als ob das Zusammenfallen der Vorhof- mit der Kammerkontraktion (Vorhofpfropfung Wenckebach) durch Herstellung mehr isometrischer Kontraktionsbedingungen die Ausschläge verkleinern würde. Da ich diese Verkleinerung aber auch in Versuchen gesehen habe, wo immer noch ein positives, wenn auch etwas verkürztes Vorhofkammerintervall vorhanden war, dürfte wohl auch die Ischämie eine Rolle spielen.

Während bei den Kammern nach Ligatur größerer Coronararterien sich immer Flimmern einstellt, ist dies bei den Vorhöfen nicht der Fall. Nun ist ja das Vorhofflimmern in Versuchen am Hundeherzen sehr launenhaft, es kann ohne erkennbare Ursache auftreten und man kann nie wissen, wie lange es dauern wird. Jedenfalls aber kann ich sagen, daß das Vorhofflimmern keineswegs zu den regelmäßigen Folgen der Arterienunterbindung gehört, denn ich habe es unter 13 Versuchen nur zweimal auftreten gesehen.

Im Versuch vom 11. April 1935 trat Vorhofflimmern erst 35 Minuten nach der Gefäßunterbindung auf und hielt bis zum Schluß, daß ist durch $15^1/_2$ Minuten an; dann stellte sich infolge weiterer experimenteller Eingriffe Kammerflimmern ein. In diesem Versuch ist die Latenz von 35 Minuten doch auffallend lang.

Besser ist der andere Versuch (6. Mai 1935). Gleich nach Unterbindung rechts stellten sich Dilatation des rechten Vorhofes und Vorhofflimmern ein, welches 39 Minuten dauerte; dann a—v-Rhythmus mit sehr geringer Frequenz. Schon nach $1^1/_2$ Minuten flimmerten die Vorhöfe wieder, aber nur für $2^1/_2$ Minuten. Dann wurde die Unterbindung links ausgeführt, worauf sich sofort wieder Vorhofflimmern einstellte, welches $5^1/_2$ Minuten dauerte und dann gleich wieder anfing. Dies ist jedenfalls auffallend. Es wäre ja begreiflich, wenn die Ischämie die Vorhöfe flimmerfähig machen würde und es ist von besonderer Bedeutung, daß dies nicht immer der Fall ist.

Jedenfalls können wir aus den Versuchen ersehen, daß die Vorhöfe auch ohne arterielle Blutzufuhr regelmäßig schlagen können, daß also der Verschluß aller Vorhofarterien die Herzfunktion nicht merklich beein-

[15] Bouckaert: Z. exper. Med. **55**, 35 (1927); Ann. Soc. Roy. Sc. med. et nat. Brux **47**, 19 (1927).

trächtigen muß. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Venae Thebesii die Funktion der ausgeschalteten Arterien wenigstens zum Teil übernehmen. Wie sich rechter und linker Vorhof, die diesbezüglich so ungleich ausgestattet sind, unter diesen Bedingungen verhalten, muß noch untersucht werden.

Pharmakologische Untersuchung.

Es lag nun nahe, zu prüfen, wie sich die Vorhöfe, deren arterielle Blutzufuhr ausgeschaltet war, Giften gegenüber verhalten.

Ich habe vorläufig nur zwei Gifte untersucht, und zwar Acetylcholin und Adrenalin. Untersuchungen von Scherf[16] zeigten, daß die Cholinderivate bei mit Aconitin vergifteten Tieren die Reizbildung der höher gelegenen Zentren hemmen, die tertiären Zentren in der Kammer fördern. Eingehend wurde die Acetylcholinwirkung am Warmblüterherzen von Goldenberg und Rothberger[17] untersucht. Es zeigte sich, daß nach Injektion kleinsten Acetylcholindosen eine prompte Abschwächung der Vorhofkontraktionen und eine typische Veränderung der *P*-Zacke des Ekg. eintritt; sie wird negativ, oft zwei-, drei- sogar vierphasig, zum Zeichen von intraaurikulären Leitungsstörungen. Bei größeren Dosen stellen sich *a—v*-Block, und schließlich bei Dosen über 0,5 mg Vorhofflimmern ein, wobei der Sinusrhythmus vorher nur wenig verlangsamt wird. An der Kammer ist eine Abschwächung der Kontraktionen nicht zu sehen, dagegen wird die Reizbildung im *a—v*-Knoten unterdrückt.

Der Einfluß von verschiedenen auf den Vagus einwirkenden Stoffen auf die Acetylchloinwirkung wurde von Pines[18] untersucht, wobei sich gewisse Unterschiede zwischen der Vagus- und Acetylcholinwirkung ergaben.

Nach Unterbindung der Sinusknotenarterien tritt, wie Rothberger und Scherf[3] gefunden haben, meist *a—v*-Rhythmus ein; es muß aber dabei der Sinusknoten die Fähigkeit der Reizbildung nicht ganz verloren haben, sondern es genügt, wenn er durch die Ischämie so weit geschädigt ist, daß der normal mit Blut versorgte *a—v*-Knoten vorankommen kann. Tatsächlich gelang es Rothberger und Scherf auch manchmal, durch lokale Erwärmung des Sinusknotens den Sinusrhythmus vorübergehend wieder herzustellen. Es war daher in meinen Versuchen darauf zu achten, ob dies auch nach Injektion von Adrenalin geschehe, wobei daran zu denken ist, daß infolge der Steigerung des Aortendruckes vielleicht kleine Anastomosen geöffnet werden, die den Sinusknoten für die Dauer der Drucksteigerung besser mit Blut versorgen und daher vorübergehend aktiv werden lassen; daneben war zu untersuchen, ob Adrenalin auch bei abgebundenen Gefäßen die bekannte positiv inotrope Wirkung ausüben werde.

[16] Scherf: Z. exper. Med. **65**, 255 (1929). — [17] Goldenberg u. Rothberger: Z. exper. Med. **94**, 151 (1934). — [18] Pines: Arch. int. de Pharm. et Ther. **49**, 91 (1934).

Ergebnisse.

Die Ergebnisse lassen sich an Hand eines Versuches und der Abb. 3 und 4 kurz darstellen.

Versuch vom 6. VI. 1935, Hund $17^1/_2$ kg, Vagi durchschnitten, Corotisdruck 40 mm Hg.

In den Abbildungen sind von oben nach unten zu sehen: Kontraktionskurve des rechten Vorhofes, Zeitschreibung (mit Wechselstrom betriebenes Signal, 107 Schwingungen je Sekunde). Kontraktionskurve der rechten Kammer. Carotisdruck, Markierung, Zeit in Sekunden.

Abb. 3a zeigt bei raschem Gang ein $As-Vs$-Intervall von $\frac{13\times107}{100}$ = 0,14 Sek. Frequenz 115.

Abb. 3b: Frequenz 126. Durch 20 und 10 γ Acetylcholin werden die Vorhofausschläge stark verkleinert, und zwar dauert diese Abschwächung bei 20 γ deutlich länger. Geringe Drucksenkung. Auf 0,01 ccm der gewöhnlichen Adrenalinlösung (1 : 1000) stellt sich Beschleunigung ein, nebst starker und andauernder Vergrößerung der Vorhofausschläge und Drucksteigerung.

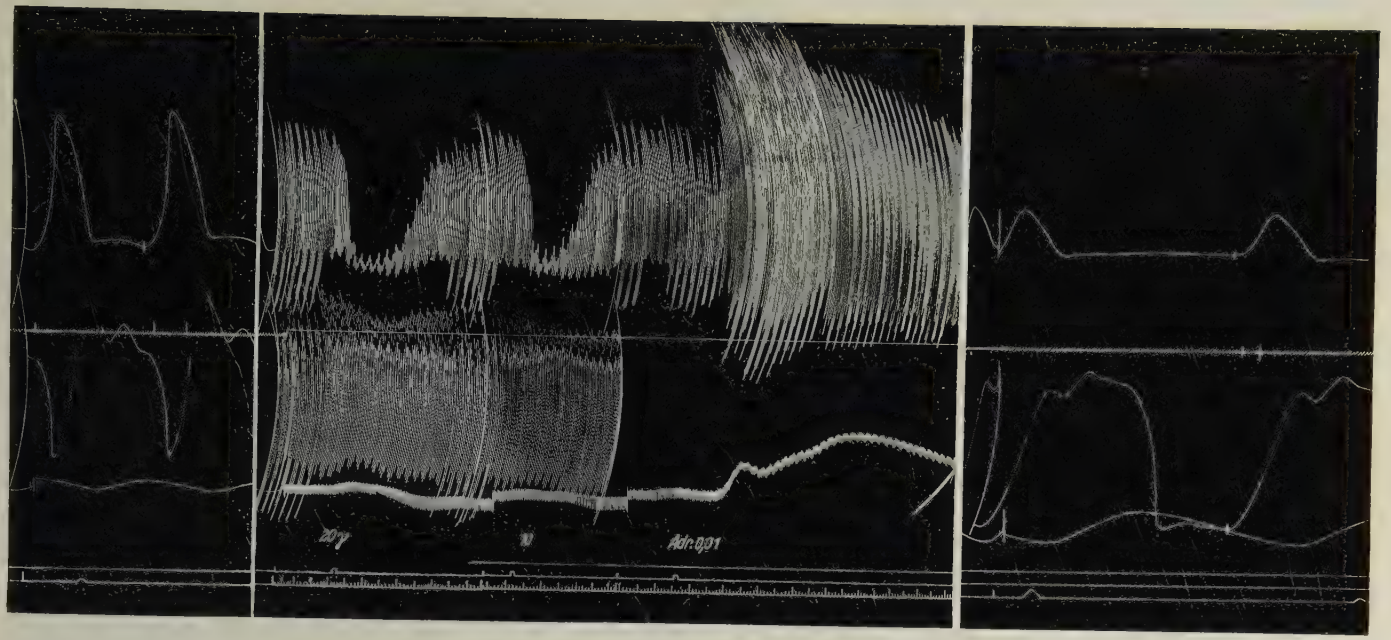
Die Präparation ergab in diesem Falle eine schöne Sinusknotenarterie, je ein kleines Gefäß weiter vorn und an der medialen Fläche des rechten Herzohres und links einen vom Ramus circumflexus abgehenden stärkeren, nach rechts herüberziehenden Ast.

8 Minuten nach Unterbindung dieser Gefäße wurde die Kurve Abb. 3c aufgenommen. Man sieht zunächst, daß die Vorhofausschläge viel kleiner geworden sind. Dies könnte nun, wie oben erwähnt, einfach Folge der Vorhofpfropfung sein.

Tatsächlich geht zwar in der Kurve Abb. 3c die As noch der Vs voran, aber der Abstand ist auf $\frac{5{,}5\times107}{100}$ = 0,06 Sekunden zurückgegangen; es besteht also offenbar ein sogenannter oberer Knotenrhythmus, die Frequenz ist entsprechend der geringeren Reizbildungsfähigkeit des $a-v$-Knotens auf 78 gesunken.

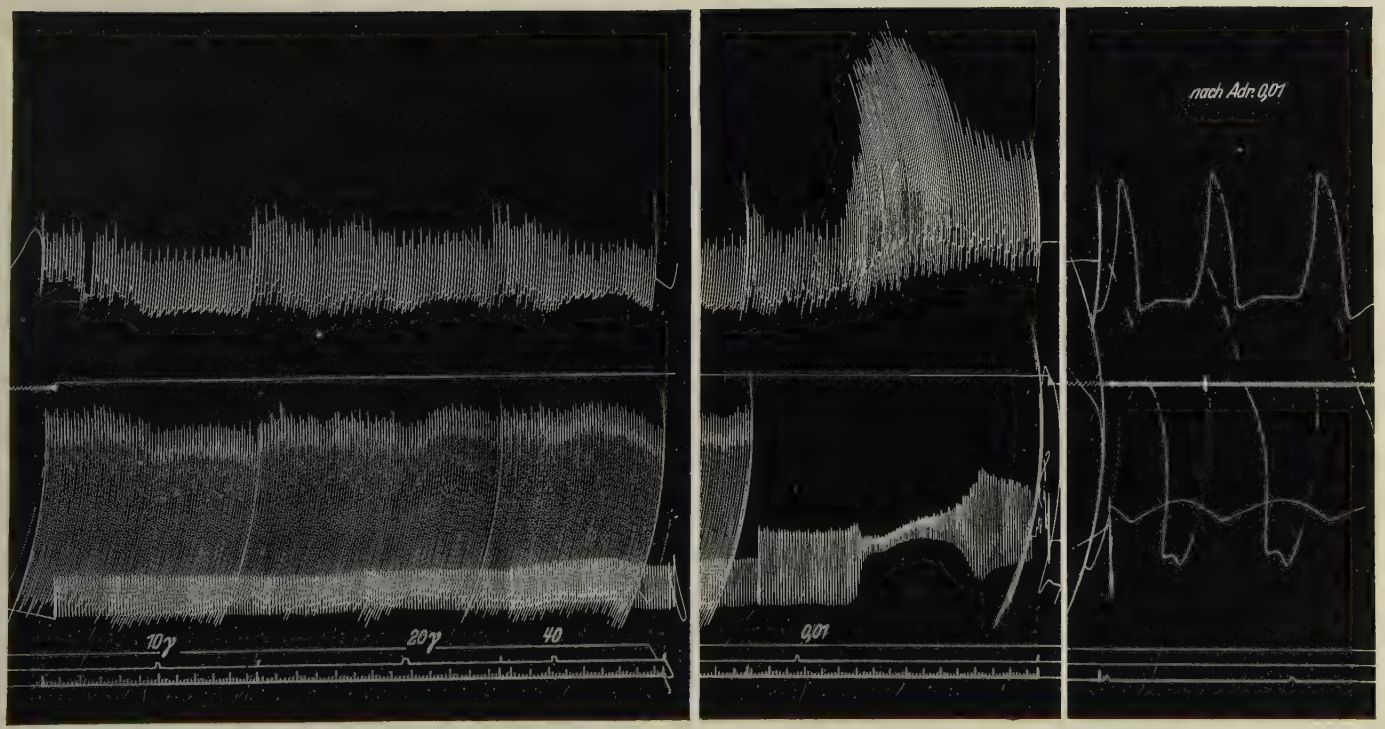
Abb. 4a. Nun sind 10 γ Acetylcholin ganz unwirksam, 20 γ zeigen eine eben merkbare und erst 40 γ eine deutliche Verkleinerung, die aber an die Wirkung der kleineren Dosen vor der Unterbindung bei weitem nicht heranreicht.

Abb. 4b. Adrenalin hat in derselben Dosis wie anfangs zwar noch eine deutliche, aber doch geringere Wirkung. Als diese abgeklungen war, wurde dieselbe Menge noch einmal eingespritzt, um festzustellen, ob während der Adrenalinwirkung der Sinusrhythmus zurückgekehrt war. Dies ist aber, wie Abb. 4c zeigt, nicht der Fall: Vorhof und Kammer kontrahieren sich fast gleichzeitig.



a b c

Abb. 3. Versuch vom 6. VI. 1935. Suspensionskurven vom rechten Vorhof und rechtem Ventrikel, Carotisdruck, Zeit mit Wechselstrom (107/100 Sek. zwischen den Suspensionskurven) und in Sekunden (unten). a) Normale $a-v$-Sukzession. b) Wirkung von 20 und 10 γ Acetylcholin und von 0,01 ccm Adrenalin. c) $a-v$-Rhythmus 8 Minuten nach Unterbindung der Vorhofarterien. $a-v$-Intervall stark verkürzt, aber noch positiv.



a b c

Abb. 4. Derselbe Versuch. a) Wirkung von 10,20 und 40 γ Acetylcholin bei abgebundenen Vorhofarterien. b) Wirkung von 0,01 ccm Adrenalin. c) Nach neuerlicher Injektion derselben Adrenalinmenge schlagen Vorhof und Kammer fast gleichzeitig. Keine Wiederherstellung des Sinusrhythmus.

Nach Schluß des Versuches zeigte die Injektion eine vollständige Füllung der Kammerarterien; die Vorhofarterien waren gut sichtbar aber vollkommen leer; nur an der medialen Fläche des rechten Vorhofes füllte sich ein feines Gefäß mit einem kleinen Verbreitungsgebiet.

Dieser Versuch zeigt in Übereinstimmung mit den anderen, daß die anämisierten Vorhöfe auf Acetylcholin viel schwächer ansprechen, während der Unterschied bei Adrenalin zwar auch deutlich, aber viel weniger ausgesprochen ist. Immerhin ist doch eine Giftaufnahme vom Endocard aus anzunehmen, wobei vielleicht die besonders im rechten Vorhof zahlreichen venae Thebesii (Unger) eine Rolle spielen.

Man könnte geneigt sein, die Abschwächung der Azetylcholinwirkung einfach auf die nach der Unterbindung eintretende Verkleinerung der Ausschläge zurückzuführen, weil eine negativ inotrope Wirkung dann weniger zum Ausdruck kommen wird. Dies ist aber sicher nicht ausschlaggebend, da ja auch die Adrenalinwirkung abgeschwächt ist und das Ausmaß der Abschwächung der Azetylcholinwirkung damit nicht erklärt wird.

Nun haben zwar Goldenberg und Rothberger[17] Azetylcholin auch am Vorhofstreifen des Kaninchenherzens wirksam gefunden, und zwar 10—20 γ deutlich, in einzelnen Versuchen sogar 0,5—1 γ etwas negativ inotrop, aber am blutdurchströmten Herzen von Katzen und Kaninchen erzeugten schon 2—5 γ eine deutliche Verkleinerung der Vorhofsausschläge; nach 10 γ traten bereits Vorhofflimmern und kompletter Block ein. Auch hier ist also die viel stärkere Wirkung an dem in situ schlagenden Herzen erkennbar, obwohl der Vorhofstreifen nicht in Blut, sondern in Tyrodelösung schlug und der Azetylcholinverdünnung von 2—4 Millionen dauernd ausgesetzt war. (Am Froschherzen ist nach Dale[19] schon eine Verdünnung von 1 : 1000 Millionen wirksam.)

Wenn aber auch grundsätzlich eine Giftaufnahme durch das Endocard anzunehmen ist, so wird doch die Besonderheit der einzelnen Herzteile dabei eine Rolle spielen, da nach den Untersuchungen von Unger die venae Thebesii sehr ungleich verteilt sind. Man darf also das, was hier für den rechten Vorhof gefunden wurde, nicht ohne weiteres auf das ganze Herz übertragen.

Es soll auch gar nicht behauptet werden, daß eine intracardiale Injektion beim stillstehenden Herzen Erfolg haben müsse, da wir die Bedeutung der Kontraktion noch nicht übersehen können (die Vorhöfe schlugen in meinen Versuchen ja weiter).

In den Versuchen, wo wir das Ekg. aufnahmen, zeigte sich zwar in Übereinstimmung mit Rothberger und Scherf, daß die *P*-Zacke nach Unterbindung der Gefäße infolge der Verschiebung des Reizursprunges ihre Form und selbst ihre Richtung ändert, daß aber eine weitere Veränderung nach Acetylcholin kein feineres Reagens darstellt, als die Höhe der Vorhofkontraktionen, so daß mit dieser Methode kein weiterer Einblick gewonnen werden konnte.

---

[19] Dale: J. of Pharm. **6**, 147 (1914).

Zusammenfassung.

1. Nach Beschreibung des Verlaufs der Vorhofarterien beim Hundeherzen wird über Versuche berichtet, wo diese am schlagenden Herzen unterbunden wurden. Es zeigte sich daraufhin neben Verschiebung des Erregungsursprunges gegen den a—v-Knoten Dilatation, Zyanose und Verkleinerung der Ausschläge, doch schlagen die Vorhöfe weiter und können daher ihren Bedarf zur Not auch aus dem Inhalt decken; die Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe ist also gegen Sauerstoffmangel viel weniger empfindlich als der Sinusknoten. Zum Unterschied von den Kammern gehört Flimmern keineswegs zu den regelmäßigen Folgen der Ischämie.

2. An den Vorhöfen, deren Arterien unterbunden sind, ist die Wirkung von Acetylcholin stark abgeschwächt; bei Adrenalin ist der Unterschied viel geringer. Es geht daraus hervor, daß Gifte auch vom Endocard aus, bzw. auf dem Wege der venae Thebesii auf die Vorhofmuskulatur wirken können.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Rothberger für die Überlassung des Themas, sowie für Rat und Hilfe bei Ausführung der Versuche meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Nachtrag zur Korrektur.

In einer eben erschienenen Arbeit (Klin. Wschr. **1935**/II. 1397) teilt Iwasaki mit, daß Adrenalin am sterbenden Menschenherzen nicht nur bei Kammerflimmern und Kammerwühlen wirkt, sondern sogar 16 Minuten nach vollständigem Aufhören der Aktionsströme des Herzens von neuem Kammerwühlen auslösen kann. Daraus geht, wenn nicht der Einstich selbst schon gewirkt hat, hervor, daß auch an den vollkommen stillstehenden Kammern Adrenalin vom Endocard aus aufgenommen werden kann.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Samandarin und eine Reihe von Umwandlungs- und Abbauprodukten des Samandarins*.

Von

Otto Geßner und Werner Esser.

(Eingegangen am 16. VIII. 1935.)

Vor mehreren Jahren hatten Geßner und Craemer[1] ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung der Salamanderalkaloide angegeben und die hierbei gewonnenen Alkaloidmengen Herrn Prof. Dr. Schöpf-Darmstadt zur chemischen Aufarbeitung übergeben. Von Geßner[2] sowie von Geßner und Möllenhoff[3] wurde bereits darüber berichtet, daß Schöpf das Samandarin als Base erstmalig kristallisiert isolieren und ein gut kristallisierendes Chlorhydrat dieses Alkaloides darstellen konnte.

Nach den inzwischen veröffentlichten bisherigen Ergebnissen der chemischen Untersuchungen von C. Schöpf und W. Braun[4] ist das Samandarin das Hauptalkaloid im Gift sowohl des Feuersalamanders (Salamandra maculosa) als auch des Alpensalamanders (Salamandra atra). Auf 1 g Tier berechnet, gewannen Schöpf und Braun aus dem Rohgift des Feuersalamanders 0,9—1,3 mg, aus dem Hautdrüsensekret des Alpensalamanders 0,7—0,8 mg Samandarin; durchschnittlich lieferte ein Feuersalamander (15—18 g) 16,5—23,6 mg, ein Alpensalamander (6,2—6,6 g) 4,2—5,1 mg Samandarin. Neben dem Samandarin finden sich im Gift beider Salamanderarten in geringerer Menge amorphe Nebenalkaloide, die chemisch noch nicht analysiert sind und die qualitativ wie Samandarin wirken, quantitativ aber bedeutend weniger wirksam als das Samandarin sind (Geßner und Möllenhoff[3]). Die von Faust[5] neben dem Samandarin aus dem Feuersalamander gewonnene Base Samandaridin kommt nach Schöpf und Braun im Gift des Feuer- und des Alpensalamanders nicht vor und ist auch nicht identisch mit dem Samandarin-Schöpf oder einem der Nebenalkaloide. Das von Netolitzky[6] aus dem Gift des Alpensalamanders dargestellte Samandatrin ist ebenso wie das Samandarin-Faust als verunreinigtes Samandarin anzusehen. Die chemischen Forschungen von Faust und von Netolitzky sind somit durch die Ergebnisse von Schöpf und Braun überholt.

Nach Schöpf und Braun ist das Samandarin eine gesättigte Verbindung, und zwar eine starke, in den üblichen organischen Lösungsmitteln ziemlich leicht lösliche Base. Das Stickstoffatom ist sekundärer Natur und schließt einen Ring, über dessen Größe allerdings noch nichts ausgesagt werden kann. Von den zwei

* Diese Untersuchungen wurden mit Mitteln des Univ.-Bundes Marburg durchgeführt.

[1] Geßner, O. u. K. Craemer: Arch. f. exper. Path. **152**, 229 (1930). — [2] Geßner, O.: Ebenda **167**, 92 (1932). — [3] Geßner, O. u. P. Möllenhoff: Ebenda **167**, 638 (1932). — [4] Schöpf, C. u. W. Braun: Liebigs Ann. **514**, 69 (1934). — [5] Faust, E. St.: Arch. f. exper. Path. **41**, 229 (1898) u. **43**, 84 (1900). — [6] Netolitzky: Ebenda **51**, 118 (1904).

Tabelle 1. Samandarin und eine Reihe basischer Umwandlungs- kologis

Nr.	Name und Bruttoformel	Mol.-Gew. und Schmelzpunkt	Chemische Charakterisierung (Konstitution, soweit erforsch
1	Samandarin $C_{19}H_{31}O_2N$	305,4 187—188	Gesättigte Verbindung. Sekundäre Base. 5 Ringsyste 2 heterozykl. (geschlossen durch N bzw. O), 3 karboz Ringe. Am Ringsystem mindestens 2, vielleicht 3 C Gruppen oder mit $-CH_3$ endende Seitenketten. Funkt der 2 O-Atome: 1. sek. alkohol. OH; 2. Ätheraueret
2	Samandaron $C_{19}H_{29}O_2N$	303,3 191—192	Aus Samandarin durch Oxydation des sek. alkol $=CHOH$ zum Carbonyl $=CO$ entstanden, also Ket Sonst ebenso wie Samandarin gebaut.
3	Methylsamandiol $C_{20}H_{35}O_2N$	321,4 170—172	Entstanden durch Umsetzung mit Grignardverbindun (Alkyl- und Arylmagnesiumhalogeniden) aus Samanda
4	Phenylsamandiol $C_{25}H_{37}O_2N$	383,4 194—196	unter Addition von CH_4 (Nr. 3) bzw. C_6H_6 (Nr. 4) das Ätheraueretoffatom. Sekundäre Basen, enthal noch den heterozykl. N-Ring und die 3 karboz Ringe. Beide O-Atome in sek. alkohol. Hydroxylen
5	Methylsamandion $C_{20}H_{31}O_2N$	317,3 124—126	Nr. 5 aus Nr. 3, Nr. 6 aus Nr. 4 durch Oxydation e standen, sind Diketone, im übrigen wie Nr. 3 bzw. N gebaut, also noch sekundäre Basen, N im Ring wie Samandarin. Es bestehen zwei stereoisom. Phenylsam dione (α- und β-), geprüft wurde nur die α-Verbindu
6	α-Phenylsamandion $C_{25}H_{33}O_2N$	379,4 184—185	Siehe unter Nr. 5.
7	N-Methylsamandarinjodmethylat $C_{21}H_{36}O_2NJ$	461,4 271—272	Durch Methylierung des Samandarins mit Jodmethyl e standen. Quartäres Ammoniumsalz.
8	des-N-Dimethylsamandarin $C_{21}H_{35}O_2N$	333,3 190—191	Beim Hofmannschen Abbau der aus dem Präparat N freigemachten quartären Base als des-Base zu 9 gebildet. Enthält eine neu entstandene Doppelbind (—HC=CH—). Tertiäre Base, in der der N-halt Ring durch den Hofmannschen Abbau geöffnet
9	Oxydihydro-des N-dimethylsamandaron $C_{21}H_{35}O_3N$	349,3 139—140	Entstanden durch Wasseranlagerung an die Doppelbind im des-N-Dimethylsamandaron, das analog dem Präp Nr. 8 beim Hofmannschen Abbau des Samandar gebildet wird. Auch durch Oxydation des Oxydihyd des-N-dimethylsamandarins zu erhalten. Tertiäre B mit geöffnetem N-Heterozyklus. 1 Keto-O wie b Samandaron, 1 alkoh. OH, 1 Ätheraueretoff.
10	Samandeson $C_{21}H_{33}O_3N$	347,4 190—192	Durch energische Weiteroxydation des Präparats N (—2H) entstanden, alkalilöslich, aber keine Carb säure, sondern tertiäre Base. 1 Keto-O-Atom wie b Samandaron, 1 O in einer behinderten Ketogruppe, O-Atom identisch mit dem Äther-O-Atom des Sam darins. Geöffneter N-Heterozykl.

Anmerkungen: [1] Ringer = Ringerlösung ohne Bicarbonat, p_H = etwa 6. – [2] „Nicht bestimm Tiere (Mäuse von etwa 20 g) keine größeren Flüssigkeitsmengen als 0,5 ccm i.v. und 1,0 ccm s.c. gesp stimmung der D. l. m. – * Alle Basen wurden als Chlorhydrate gelöst, die angeführten Konzentrat öligen Lösungen handelt es sich um Lösungen der freien Basen in Olivenöl. Präparat 7 (Ammoniun

bbauprodukte des Samandarins (chemische Eigenschaften und pharmaWirkung).

Pharmakologische Wirkung	Benutzte Lösungen*	Dos. let. min. in g/kg weiße Maus		Bemerkungen
		subcutan	intravenös	
ypische Krampfwirkung: klonisch-tonische Krämpfe bei Kalt- u. Warmblütern.	1 : 500 und 1 : 1000 in Ringer [1]	0,0034	0,0019	„Prototyp“.
rampfwirk., qualit., annäh. auch quant. wie Samandarin.	1 : 500 und 1 : 1000 in Ringer	0,0062	0,0026	Von diesem Präparat wurde eine weitgehende pharm. Anal. durchgef., s. Tab. 2.
rampfwirk. (klon. Krämpf. w. Samandarin, aber keine Streckkrämpfe).	1 : 1000 in Ringer	nicht bestimmbar [2] (> 0,05)	0,047	s.c. bis 0,05 g/kg ohne Wirkung, i.v. bis 0,036 g/kg ohne Wirkung. Tod durch zentr. prim. Atemlähm.
rampfwirkung wie Samandarin.	1 : 1000 in Ringer	nicht bestimmbar [2] (> 0,023)	nicht bestimmbar [2] (> 0,027)	s.c. bis 0,023 g/kg wirkungslos; i.v. nach 0,027 g/kg sofort heft. Krämpfe. Bei Salamand.-Larven nach 3 Min. Kr. durch 1 : 10000.
rampfwirkung wie Samandarin.	1 : 1000 in Ringer	nicht bestimmbar [3] (> 0,035)	nicht bestimmbar [3] (> 0,03)	s.c. 0,024 g/kg unwirksam, n. 0,035 g/kg sehr heft. Kr., ebenso n. 0,03 g/kg i.v. 0,015 g/kg i.v. Krampfgrenzdosis.
n d. Maus bis 0,6 g/kg s.c. unwirksam, an Salamanderlarven typ. Krampfwirk. wie Samandarin.	gesättigt. Lös. in Ringer (< 1 : 1000) und 1 : 100 in Öl.	nicht bestimmbar [2] (> 0,6)	nicht bestimmbar [2]	An Salamanderlarv. erzeugte α-Phenylsamandion 1 : 10000 sehr heftige samandarinart. Krämpfe.
eine Krampfwirk. Erzeugt eigenart. Wackelbeweg. und Ataxie, anschließ. Lähmung. Tod d. prim. Atemlähm.	1 : 1000 und 1 : 100 in Ringer	0,25	0,025	Nach subcut. Injektion tödlicher Dosen traten an der Maus Erstickungskrämpfe auf, eine primäre, samandarinartige Krampfwirk. fehlte aber vollständig.
rampfwirkung (typ. samandarinartige klon. Krämpfe, aber keine Streckkrämpfe).	1 : 1000 in Ringer und 1 : 100 in Öl.	0,26	nicht bestimmbar [2]	s.c. bis 0,075 g/kg, i.v. bis 0,031 g/kg wirkungslos (wässr. Lös.). In Öl s.c. bis 0,1 g/kg ohne Wirkung, 0,23 g/kg Krampfdosis.
eine Krampfwirk. Lähmende Wirkung. Tod durch primäre Atemlähmung.	1 : 100 in Ringer	0,18	0,06	s.c. bis 0,1 g/kg, i.v. bis 0,04 g/kg wirkungslos. Wirksam waren s.c. 0,13 g/kg, i.v. 0,05 g/kg (Grenzdosen).
eine Krampfwirkung. Wirkt ähnlich wie Präparat Nr. 9.	1 : 500 in Ringer und 1 : 100 in Öl.	0,12	0,06	s.c. bis 0,09 g/kg ohne Wirkung (wässr. Lös.); in Öl bis 0,11 g/kg s.c. ohne Wirkung; D. l. m. in Wasser und Öl übereinstimmend 0,12 g/kg.

deutet, daß infolge der Schwerlöslichkeit keine höheren Konzentrationen und wegen der Kleinheit der d deswegen die D. l. m. nicht erreicht werden konnte. — [3] Hier hinderte Mangel an Substanz die Be- wässerigen Lösungen in Ringer geben nur ungefähr die Grenze der Wasserlöslichkeit an. Bei den te sich leicht zu 1 % in Ringer.

Sauerstoffatomen gehört das eine einem sekundären alkoholischen Hydroxyl an, während das andere ein Äthersauerstoffatom ist. Im Samandarin liegen fünf Ringsysteme vor: zwei heterozyklische (geschlossen durch das sekundäre N-Atom bzw. durch das eine Sauerstoffatom) und drei hydrierte karbozyklische Ringe.

Bei ihren Untersuchungen zur Ermittlung der Konstitution des Samandarins stellten Schöpf und Braun[4] eine Reihe von Umwandlungs- und Abbauprodukten dar, die wir uns zur pharmakologischen Prüfung ausbaten. Da die Mehrzahl dieser Präparate* uns nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stand, fahndeten wir in erster Linie nach der charakteristischen Hauptwirkung des Samandarins, nach der typischen Krampfwirkung, und benutzten zu unseren Versuchen Mäuse, die uns wegen ihres geringen Gewichtes Substanz sparen halfen und außerdem wegen ihrer typischen Reaktion auf Samandarin (Geßner und Möllenhoff) besonders geeignet waren. Soweit der Vorrat an Substanz es erlaubte, wurden auch andere Tierarten zu den Versuchen herangezogen. So konnte z. B. das Samandaron pharmakologisch weitgehend mit Samandarin verglichen werden.

Die zu prüfenden Basen wurden den nüchtern gewogenen Mäusen als Chlorhydrate** in wässeriger Lösung (Ringer ohne Bicarbonat) oder, wo die höchstmögliche Konzentration der wässerigen Lösung nicht ausreichte, als freie Basen zu 1% in Olivenöl gelöst und in diesem Fall natürlich nur subcutan eingespritzt. Zur Injektion verwendeten wir Lieberg-Glasspritzen von $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 ccm Inhalt und mit feiner Unterteilung. Die subcutanen Einspritzungen setzten wir in der Mitte des Rückens, die intravenösen Injektionen in eine der vier Schwanzvenen, die Dauer der Einspritzung betrug bei den intravenösen Injektionen stets 30 Sekunden.

Auf eine Wiedergabe der Versuchsprotokolle*** wird aus Gründen der Raumersparnis verzichtet. Dafür finden sich die Ergebnisse unserer Untersuchungen, soweit sie die pharmakologische Wirkung des Samandarins sowie seiner uns zugänglichen Umwandlungs- und Abbauprodukte an der weißen Maus betreffen, in der vorstehenden Tabelle 1 zusammengestellt, die zugleich eine Übersicht über die chemischen Eigenschaften der untersuchten Präparate gibt.

Aus der Tabelle 1 ergibt sich zunächst, daß von den untersuchten Präparaten das Samandaron an Wirksamkeit dem Samandarin qualitativ gleicht und ihm in quantitativer Hinsicht sehr nahekommt. Die in Tabelle 2 zusammengestellten Ergebnisse der näheren pharmakologischen Analyse des Samandarons (im Vergleich zum Samandarin) bestätigen die Versuche an der Maus.

---

* Herrn Prof. Dr. Schöpf-Darmstadt sprechen wir für die bereitwillige Überlassung der wertvollen Präparate auch an dieser Stelle unseren besten Dank aus. — ** Mit Ausnahme von Präparat 7, das als quartäres Ammoniumsalz vorlag und als solches in Wasser bzw. Ringer gut löslich war. — *** Die Protokolle können im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg eingesehen oder von dort angefordert werden.

Tabelle 2. Ergebnisse der vergleichend pharmakologischen Prüfung von Samandarin und Samandaron.

Pharmakologische Wirkung	Samandarin	Samandaron
Krampferregende Schwellenkonzentration für Salamanderlarven (abgerundete Werte)	1 : 100 000	1 : 100 000
Dos. let. min. für Frösche g/kg, Injektion in den Bauchlymphsack	0,019	0,019
Dos. let. min. für weiße Mäuse:		
a) g/kg subcutan	0,0034	0,0062
b) g/kg intravenös	0,0019	0,0026
Dos. let. min. für Kaninchen g/kg intravenös	0,001	0,002
Blutdrucksteigernde Schwellendosis g/kg urethanis. Kaninchen	0,0005	0,001
Wirkung auf das isolierte Froschherz:		
a) Schwellenkonzentration	1 : 20 000	1 : 10 000
b) Stillstand in Diastole	1 : 10 000	1 : 5 000
Wirkung auf die Blutgefäße des Frosches (Läwen-Trendelenburg). Gefäßverengernde Schwellenkonzentration	1 : 1 000	1 : 1 000
Wirkung auf den isolierten Kaninchendünndarm:		
a) Schwellenkonzentration	1 : 100 000	1 : 50 000
b) Stillstand	1 : 10 000	1 : 7 500
Lokalanästhetische Wirkung am Kaninchenauge (Cornea), Schwellenkonzentration	1 : 7 500	1 : 10 000

Die in qualitativer Beziehung völlige Übereinstimmung in der pharmakologischen Wirkung von Samandarin und Samandaron zeigte sich auch hinsichtlich der analeptischen Wirkung, besonders auf die Atmung. Das Samandaron hatte bei derselben Versuchsanordnung, wie sie bei den Untersuchungen von Geßner und Esser[7] über die analeptische Wirkung des Samandarins zur Anwendung gelangte, sowohl an Salamanderlarven als auch an Kaninchen eine analeptische Wirkung, die beim Kaninchen allerdings geringer war als die analeptische Wirkung des Samandarins. Bei allen untersuchten Warmblütern (Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen) kam nach Samandaron wie nach Samandarin[7] als erste sichtbare Wirkung eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung zur Beobachtung. Die atemerregende Wirkung des Samandarons zeigte sich, nur schwächer als nach Samandarin, auch bei den Blutdruckversuchen am Kaninchen.

Aus der Übereinstimmung der pharmakologischen Wirkungen von Samandarin und Samandaron darf wohl gefolgert werden, daß die typische Samandarinwirkung nicht an die Konfiguration dieser Base als sekundärer Alkohol geknüpft sein kann, da in dem Keton Samandaron das $=CHOH$ zum $=CO$ oxydiert ist.

[7] Geßner u. Esser: Arch. f. exper. Path. **178**, 755 (1935).

Weiter ergibt sich aus der Tabelle 1, daß von den übrigen Umwandlungs- und Abbauprodukten des Samandarins nur die Samandiole (Präparate 3 und 4), die Samandione (Präparate 5 und 6) und das des-N-Dimethylsamandarin (Präparat 8) typische Krampfwirkung haben. Die Samandiole und die Samandione sind bedeutend weniger wirksam als Samandarin, Methylsamandiol z. B. ist 25mal weniger wirksam als Samandarin. Die Vermutung, daß die typische Krampfwirkung an die sekundäre Natur des Stickstoffatoms im Samandarin, im Samandaron, in den Samandiolen und den Samandionen geknüpft sein könnte, wird durch die Tatsache hinfällig, daß auch das des-N-Dimethylsamandarin, eine tertiäre Base mit geöffnetem N-Heterozyklus, noch samandarinartige Krampfwirkung besitzt. Allerdings fehlen nach Einspritzung dieses Präparates an der Maus die für Samandarin charakteristischen tonischen (Streck-) Krämpfe vollkommen, und im übrigen ist des-N-Dimethylsamandarin, gemessen an der D. l. m. für Mäuse (s. c.), etwa 80mal weniger wirksam als Samandarin. Die ebenfalls tertiären, einen geöffneten N-Heterozyklus aufweisenden Basen Oxydihydro-des-N-dimethylsamandaron (Präparat 9) und Samandeson (Präparat 10) zeigen keine Spur Krampfwirkung, ebenso fehlt die Krampfwirkung dem quartären Ammoniumsalz N-Methylsamandarinjodmethylat bzw. der daraus frei werdenden quartären Base (Präparat 7) vollkommen; im übrigen sind auch diese zuletzt genannten Präparate, gemessen an der D. l. m. für Mäuse (i.v.), erheblich (Präparat 7 etwa 13mal, die Präparate 9 und 10 etwa 30mal) weniger wirksam als Samandarin.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen gestatten es demnach noch nicht, einen klaren Einblick in die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der pharmakologischen Wirkung, insbesondere der Krampfwirkung, zu gewinnen. Immerhin ist es auffällig, daß die untersuchten sekundären Basen sämtlich die typische Krampfwirkung haben, während von den drei geprüften tertiären Basen nur eine die Krampfwirkung zeigt und im übrigen erheblich weniger wirksam ist als die sekundären Basen. Es ist zu hoffen daß eine Klärung dieser Frage dann möglich sein wird, wenn die Konstitution des Samandarins restlos erforscht ist und wenn eine noch größere Anzahl von Umwandlungs- und Abbauprodukten des Samandarins zur pharmakologischen Prüfung bereitgestellt sein wird.

Anhangsweise sei hier noch erwähnt, daß die nicht mehr basischen (und deswegen in der Tabelle 1 nicht aufgeführten) Präparate Benzoylsamandarin und Benzoylsamandaron, die wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser nur in öliger (1%iger) Lösung an der Maus subcutan gespritzt werden konnten, bis 0,5 g/kg ohne jede Wirkung waren.

Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von basischen Umwandlungs- und Abbauprodukten des Samandarins pharmakologisch geprüft. Die Untersuchungen wurden mit Rücksicht auf die geringe Menge der meisten dieser Präparate

hauptsächlich nur an Mäusen ausgeführt, wobei insbesondere nach der typischen Samandarinkrampfwirkung gefahndet und — soweit möglich — die D. l. m. bei subcutaner und intravenöser Zufuhr ermittelt wurde.

Von den untersuchten Basen ist das durch Oxydation aus dem Samandarin entstehende Keton Samandaron das wirksamste Präparat. Die bei dieser Base mögliche eingehende pharmakologische Analyse ergab in qualitativer Hinsicht eine völlige Übereinstimmung mit Samandarin und in quantitativer Beziehung teils Übereinstimmung, teils verhältnismäßig geringe Abweichungen. So ist Samandaron für Salamanderlarven und Frösche (D. l. m.), ferner an den isolierten Blutgefäßen des Frosches und bei der Lokalanästhesie an der Hornhaut des Kaninchenauges ebenso wirksam wie Samandarin, dagegen für Mäuse und Kaninchen (D. l. m.), weiterhin in der Blutdruckwirkung, am isolierten Froschherzen und am isolierten Kaninchendünndarm nur rund halb so wirksam wie Samandarin.

Von den übrigen Präparaten haben typische Krampfwirkung: die sekundären Basen Methyl- und Phenylsamandiol, Methyl- und α-Phenylsamandion und die tertiäre Base des-N-Dimethylsamandarin. Die Samandiole und Samandione sind bedeutend (Methylsamandiol z. B. 25mal) weniger wirksam als Samandarin, des-N-Dimethylsamandarin ist sogar 80mal weniger wirksam als Samandarin.

Keine Krampfwirkung haben die tertiären Basen Oxydihydro-des-N-dimethylsamandaron und Samandeson sowie das quartäre Ammoniumsalz N-Methylsamandarinjodmethylat. Diese Präparate sind ebenfalls bedeutend weniger giftig als Samandarin, wirken lähmend und töten durch primäre Atemlähmung.

Die bisherigen Ergebnisse gestatten noch keinen klaren Einblick in die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der pharmakologischen Wirkung, insbesondere der Krampfwirkung des Samandarins.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Über den Resorptionsverlauf der Salizylsäure nach intramuskulärer Injektion und über die Resorptionsfähigkeit der Harnblase für Salizylsäure*.

Von

Wilhelm Blume und **Fr. Wilhelm Fischer.**

(Eingegangen am 27. VII. 1935.)

Wie frühere Untersuchungen zeigten[1, 2, 3], gehört die Salizylsäure zu den wenigen Arzneimitteln, die sich leicht in Reihenversuchen sowohl im Harn wie im Blut quantitativ nachweisen lassen. Hierdurch war die Möglichkeit gegeben, den Resorptionsverlauf dieser Substanz bei verschiedenen Applikationsarten zu studieren und die Aufnahme der Salizylsäure nach subkutaner, intratrachealer Injektion, ferner nach Applikation auf verschiedene Abschnitte des Verdauungskanals vergleichend zu untersuchen. Die therapeutisch außerordentlich häufig angewandte intramuskuläre Injektion und der Resorptionsverlauf bei dieser Anwendungsart sind bisher noch unberücksichtigt geblieben. Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war daher, den Aufnahmeverlauf der Salizylsäure nach Einspritzung in die Muskulatur zu studieren nach Maßgabe der im Harn und im Blut innerhalb bestimmter Zeitabschnitte auftretenden Konzentrationen.

Gegenüber den Schleimhäuten des Verdauungskanals und der Luftröhre bildet die Schleimhaut der Harnblase für die Resorption von Arzneimitteln offenbar eine Ausnahme. Nach Lewin[4] ist eine Resorption von Arzneistoffen von Seiten der Blase nur dann möglich, wenn eine Antiperistaltik der Ureteren diese in das Nierenbecken schafft, oder die Arzneimittel in die Samenbläschen gelangen. Ja, selbst bei entzündlicher Veränderung ist die Resorption nach Einbringung größerer Opiummengen gering (Thompson)[5]. Morro und Gaebelein[6] stellten ebenfalls fest, daß Morphin von der Blasenschleimhaut nicht resorbiert wird. Dagegen sollen Zucker, Harnstoff, Kochsalz, Alkohol, Borsäure, Carbolsäure, Kaliumchlorat, Cocain, Chinin aufgenommen werden. Für die Resorption von

---

* Dissertation der Med. Fakultät der Universität Bonn.

[1] Blume, W. u. P. Breunig: Arch. f. exper. Path. **161**, 181 (1931). — [2] Blume, W. u. G. Buchholz: Ebenda **166**, 472 (1932). — [3] Blume, W. u. F. S. Nohara: Ebenda **173**, 413 (1933). — [4] Lewin, L. u. H. Goldschmidt: Ebenda **37**, 60 (1896). — [5] Thompson, zitiert nach Lewin: Ebenda **37**, 60 (1896). — [6] Morro, W. u. Gaebelein: Z. f. klin. Med. **32**, 12 (1897).

Alypin, Kokain, Percain, Novokain und Pilocarpin sprechen neuere Erfahrungen [7, 8, 9].

Über die Resorption der Salizylsäure von der Blasenschleimhaut findet sich unseres Wissens in der Literatur nur die Angabe, daß eine 5%ige Natriumsalicylicum-Lösung nach Eingabe in die Blase 25 Minuten nach der Applikation in den Ureteren nachweisbar wird [10]. Über den Resorptionsverlauf ist nichts ausgesagt. Es sollte daher festgestellt werden, ob die Harnblasenschleimhaut ähnlich wie andere Schleimhäute Salizylsäure resorbiert und wie sich der Resorptionsverlauf gestaltet. Praktisch schien es weiterhin von Interesse, die Aufnahmefähigkeit der entzündlich veränderten Blasenschleimhaut und den Aufnahmeverlauf der Salizylsäure unter diesen besonderen Bedingungen zu untersuchen.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen männlichen Geschlechts im Gewicht von durchschnittlich 2500 g. Die Tiere erhielten Rüben und etwas Brot als Nahrung. 1—3 Stunden vor Versuchsbeginn bekamen sie zur Förderung der Diurese 100 ccm physiologische Kochsalzlösung subkutan. Zur intramuskulären Injektion wurden je 10 ccm einer 2,5%igen Natriumsalicylicumlösung auf 38° erwärmt verwandt und dem auf dem Operationsbrett fixierten Tier in die Oberschenkelmuskulatur mittels einer Rekordspritze appliziert. Durch Anziehen des Spritzenkolbens vor der Injektion überzeugten wir uns, daß die Flüssigkeit nicht unmittelbar in den Kreislauf gelangte. Vom Zeitpunkt des ersten Auftretens der Salizylsäure im Harn wurden die Tiere stündlich katheterisiert, der Katheterharn mit dem gegebenenfalls in derselben Stunde spontan gelassenen Harn vereinigt und der Salizylgehalt quantitativ nach der angegebenen Methode bestimmt. Es erwies sich in einzelnen Versuchen als zweckmäßig, den Harn durch Druck auf die Blase von außen abzupressen, da bei diesen Tieren der Harn beim Katheterisieren neben dem Katheter abfloß. Das Blut wurde jeweils aus einer Ohrvene entnommen, die Salizylsäure darin quantitativ wie früher bestimmt.

Zum Studium der Resorption von der Blasenschleimhaut aus wurde der in der Blase befindliche Harn zunächst entfernt, anschließend 10 ccm einer 2,5%igen körperwarmen Lösung von Natrium salicylicum durch einen Katheter mittels einer 10 ccm fassenden Rekordspritze injiziert und der Katheter mittels einer Péanschen Klemme abgeklemmt. Es erwies sich als zweckmäßig, den Katheter für die Dauer der Füllung der Blase mit der Salizylsäurelösung am Tierkörper mittels eines Pflasterstreifens zu fixieren und das Tier während des Versuchs auf dem Operationsbrett zu belassen. Die anschließende Blasenspülung erfolgte in der Weise, daß wir mittels einer großen Pipette, die auf den Katheter gesetzt war, 25—30 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Blase ein- und durch Senken der Pipette wieder zurückfließen ließen. Die Spülung wurde 5—6mal hintereinander mit insgesamt 150 ccm Kochsalzlösung vorgenommen, die gesamte Spülflüssigkeit mit dem Blaseninhalt vereinigt und der Gehalt an Salizylsäure bestimmt. Nach jeweils zwei weiteren Stunden erfolgte erneute Spülung in gleicher Weise.

---

[7] Wieland, H. u. Y. Saito: Dtsch. med. Wschr. **8**, 227 (1924). — [8] Timm, F.: Samml. von Vergiftungsfällen **3**, 215 (1932). — [9] Schönfeld, W. u. W. G. Müller: Münch. med. Wschr. **8**, 291 (1925). — [10] Lenko, Z. u. G. Krzyzanowsky: C. r. Soc. Biol. Paris **1**, 307 (1924).

Um eine entzündliche Veränderung der Blasenschleimhaut hervorzurufen, wurden je 10 ccm einer 96- bzw. 70%igen wässerigen Alkohollösung verwendet, die wie die Salizyllösung mittels Katheters in die Blase gespritzt wurde. Nach 5 bzw. 15 Minuten langer Einwirkung des Alkohols erfolgte ein- bis zweimalige Blasenspülung in der beschriebenen Weise, anschließend Injektion der Salizylsäurelösung. Der Katheter blieb stets bis zur Beendigung des Versuchs liegen, um möglichst eine entzündliche Veränderung der Urethralschleimhaut durch den Alkohol zu vermeiden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Diurese nach der Alkoholbehandlung fast ganz aufhörte und erst in Gang zu bringen war, wenn die Tiere mehrere Stunden vor Versuchsbeginn 60—180 ccm physiologischer Kochsalzlösung subkutan erhalten hatten.

Versuchsergebnisse.

1. Versuche mit intramuskulärer Injektion.

Es wurden im ganzen 13 Versuche mit intramuskulärer Injektion angestellt, und die Salizylsäure in jedem Falle fortlaufend im Harn und im Blut quantitativ bestimmt. 5 dieser Versuche, beliebig herausgegriffen, sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Die ersten Salizylsäurespuren im Harn traten durchschnittlich nach etwa 30 Minuten auf, wenn man von 2 in der Zusammenstellung nicht wiedergegebenen Versuchen absieht, bei denen die Diurese außerordentlich langsam in Gang kam und Salizylsäure erst 68 bzw. 99 Minuten nach der Injektion nachgewiesen werden konnte.

Der weitere Verlauf der Ausscheidung der Salizylsäure ist aus den Spalten 3—10 der Tabelle 1 ersichtlich, in denen die jeweils im Harn ausgeschiedenen Salizylsäuremengen aufgeführt sind, während die entsprechenden Harnmengen unter den betreffenden Zahlen in Klammern angegeben sind. Die größten innerhalb 1 Stunde ausgeschiedenen Mengen wurden zu verschiedenen Zeiten gefunden, frühestens nach der 2., spätestens nach der 6., in 7 von 13 Fällen nach der 3. und 4. Stunde. In der Mehrzahl der Versuche sind die benachbarten Werte von diesen Maxima nur wenig verschieden, so daß der Verlauf der Ausscheidungskurve im allgemeinen flach ist und keine typischen Maxima erkennen läßt. Die im Harn ausgeschiedenen Gesamtmengen an Salizylsäure sind in Spalte 11 und 12 aufgeführt und betragen durchschnittlich, die nicht wiedergegebenen Versuche mit eingerechnet, 70% der eingegebenen. Bei verschiedenen Versuchen mit demselben Tier zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung der prozentual mit dem Harn ausgeschiedenen Salizylsäuremengen. So wurden am selben Kaninchen z. B. in 4 Versuchen 75—77% Salizylsäure im Harn wiedergefunden. An einem anderen Tier in 3 Versuchen 81—87%, in einem 4. Versuch am gleichen Kaninchen aber nur 65%. Hier hatte sich offenbar eine Cystitis herausgebildet, die zur verminderten Salizylsäureausscheidung beitrug, denn es ist bekannt, daß im entzündeten Gewebe Salizylsäure zurückgehalten bzw. zerstört wird. Auch in anderen Fällen war im Laufe der Versuche eine Cystitis ent-

Tabelle 1. Versuche mit intramuskulärer Injektion.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Versuchs-Nr. und Gewicht in g	Erste Spur im Harn in Min. nach Injektion	Im Harn ausgeschiedene Salizylsäuremengen in mg (darunter Harnmengen in ccm)									
		Nach der							Im Nachtharn in mg (ccm)	Gesamt	
		1. Std.	2. Std.	3. Std.	4. Std.	5. Std.	6. Std.	7. Std.		in mg	in %
1 2450	27	36,154 (7,6)	30,598 (4,3)	26,87 (3,8)	84,575 (17,0)	—	25,3 (11,0)	8,5 (17,0)	7,5 (296,4)	219,4 (357,1	87,76
2 2350	33	9,24 (6,4)	19,73 (6,8)	25,38 (5,5)	28,98 (7,4)	36,34 (8,6)	29,52 (9,1)	16,83 (10,2)	23,58 (67,5)	189,6 (121,5)	75,84
3 2400	34	13,64 (14,8)	7,27 (5,5)	19,53 (21,7)	13,95 (3,7)	51,3 (11,4)	18,6 (6,2)	—	49,4) (135,0)	179,2 (198,3)	75,45
4 2450	18	13,64 (7,6)	68,58 (17,8)	59,29 (20,4)	23,25 (20,0)	11,1 (14,8)	6,7 (14,9)	2,88 (16,3)	3,45 (92,0)	188,9 (203,8)	75,56
5 2950	25	1,27 (5,5)	66,72 (27,8)	30,4 (15,2)	15,84 (3,6)	23,07 (12,9)	—	5,325 (71,0)	Spuren (159,0)	142,63 (295,0)	57,05
Durchschnittsw.:	27	14,8	38,5	32,3	33,3	30,4	20,0	8,3	16,8	183,9	74,3

Tabelle 2. Versuche mit intramuskulärer Injektion.

Versuchs-Nr.	Salizylsäurekonzentration im Blut in mg pro ccm nach								
	1–5 Min.	10–15 Min.	20 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.
1	4 Min. 0,058	10 Min. 0,095	0,1583	0,18	0,14	0,126	0,1		
2	5 „ 0,025	15 „ 0,076		0,13	0,13	0,105	0,062	0,05	Spuren
3	2 „ 0,055	15 „ 0,01		0,17	0,17	0,137		—	0,105
	5 „ 0,071								
4	1 „ Spuren		0,0909	0,13	0,14	0,12	0,071	0,055	Spuren
	3 „ 0,025								
5	4 „ 0,052	15 „ 0,065		0,08	0,06	0,025	Spuren		0
Durchschnittswerte:	0,051	0,084	0,12	0,13	0,12	0,10	0,07	0,05	Spuren

standen, die später zu Differenzen in den ausgeschiedenen Gesamtmengen an Salizylsäure beim selben Tier führte.

Nach intramuskulärer Injektion von 10 ccm der 2,5%igen Natriumsalicylicumlösung in die Oberschenkelmuskulatur konnte man beobachten, wie das Tier bei einzelnen Versuchen oft 3—6 Stunden nach der Einspritzung den betreffenden Hinterlauf zunächst steif von sich gestreckt, später gebeugt hielt und ruhig liegen blieb. In anderen Fällen folgte auf anfängliche völlige Ruhe unter Steifhalten des betreffenden Oberschenkels eine beträchtliche motorische Unruhe, bei der die Tiere mit kurzen Pausen anhaltend in Bewegung waren und im Käfig herumsprangen. Man konnte erwarten, daß das verschiedene Verhalten der Tiere auf die Aufnahme der Salizylsäure ins Blut von Einfluß sein würde. Demgegenüber ließ sich feststellen, daß der Resorptionsverlauf, soweit er nach den im Blut festzustellenden Konzentrationen zu ermitteln war, sich auffallend regelmäßig gestaltete.

Die jeweils im Blut bestimmten Salizylsäuremengen sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Spuren zeigen sich bereits 1 Minute nach der Injektion, während innerhalb 20—60 Minuten die Höchstkonzentration mit durchschnittlich 0,12—0,13 mg pro ccm Blut erreicht ist. 5 Stunden nach der Einspritzung können noch bestimmt zu ermittelnde Mengen nachgewiesen werden, während nach 6 Stunden ausnahmsweise Spuren im Harn festgestellt wurden. 7 Stunden nach der Injektion war Salizylsäure im Blut nicht mehr nachzuweisen.

Aus dem raschen Anstieg der Salizylsäurekonzentration im Blut geht hervor, daß die Resorption nach intramuskulärer Einspritzung beträchtlich ist und wenn wir die Mengen ins Auge fassen, die im Blut bis zum Beginn der Ausscheidung durch die Nieren nachweisbar sind, also bis zu etwa 30 Minuten, so erhalten wir eine Durchschnittskonzentration von 0,12 mg pro ccm Blut gegenüber 0,08 mg nach rektaler Anwendung (s. frühere Arbeiten). Die Resorptionsfähigkeit der Muskulatur verhält sich also zu der des Rektums wie 12 : 8. Die erhöhte Resorption von Seiten des Muskelgewebes ist wahrscheinlich auf dessen großen Gefäßreichtum zurückzuführen.

2. Versuche mit Applikation der Salizylsäure in die Blase.

In 5 Versuchen wurden je 10 ccm einer 2,5%igen Natriumsalicylicumlösung in die Blase injiziert. Der Harn war bis auf einen in allen Fällen von alkalischer Reaktion. Die Natriumsalicylicumlösung blieb in 3 Fällen 2, in 2 Fällen 3 bzw. 4 Stunden in der Blase. Bei 2 weiteren Versuchen verwandten wir 10 ccm einer 3%igen Lösung, die 2 Stunden in der Blase belassen wurde. Es zeigte sich, daß nahezu die gesamte Salizylsäure zurückzugewinnen war bis auf durchschnittlich 0,3%. Es ist also möglich, daß geringe Mengen resorbiert werden. Im Blut, das stündlich 1—4 Stunden

Tabelle 3. Resorptionsversuche an der entzündlich veränderten Blase.

Versuchs-Nr. und Gewicht in g	Alkoholinjektion in die Blase ccm, Konzentration, Dauer	Natr. salicyl. Injektion 2,5 % ccm, Dauer	Im Harn wiedergefundene Salizylsäuremengen in mg (darunter Harnmengen in ccm)							
			Nach der					Im Nachtharn in mg (in ccm)	Nach 48 Std. in mg (in ccm)	Gesamtausscheidung in mg u. %
			1. 2. Std.	3. Std.	4. Std.	6. Std.	8. Std.			
1 2490	10,0 96 % 15 Min.	5,0 2 Std.	2. Std. 40,0 (20,0)	2,76 (3,8)	Spuren (3,0)	—	—	15,45 (14,5)	0,79 (11,1)	59,0 = 47,2 %
2 2900	10,0 96 % 5 Min.	10,0 2 Std.	2. Std. 107,0 (17,0)	7,07 (3,0)	0	34,2 (3,0)	6,36 (3,8)	8,06 (43,0)	0 (103)	162,69 = 65,1 %
3 1790	10,0 70 % 15 Min.	10,0 2 Std.	2. Std. 92,0 (10,0)	—	—	—	4,6 (8,0)	50,4 (56,0)	Spuren (148)	147,0 = 58,8 %
4 3825	10,0 70 % 5 Min.	10,0 1 Std.	1. Std. 171,86 (17,3)	17,79 (6,5)	2,9 (2,5)	—	—	8,8 (19,4)	1,6 (42,5)	204,98 = 81,9 %

Tabelle 4. Resorptionsversuche an der entzündlich veränderten Blase.

Versuchs-Nr.	Salizylsäurekonzentration im Blut in mg pro ccm nach								
	10 Min.	15 Min.	30 Min.	45 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.	240 Min.
1	—	—	0,064	—	0,085	—	0,074	—	—
2	—	0,025	0,03	0,04	0,083	0,09	0,083	0,083	—
3	0,023	—	0,03	0,056	0,063	80 Min. 0,083 95 Min. 0,1	0,118	0,113	—
4	—	Spuren = 0,015	0,02	0,023	0,033	0,04	0,045	0,015	Spuren

nach der Eingießung untersucht wurde, war jedoch Salizylsäure selbst nicht in Spuren nachzuweisen. Andererseits ist es nicht ausgeschlossen, daß die geringen Salizylsäuremengen in den Falten der Blase zurückgehalten wurden bzw. beim Spülen verloren gingen.

Von der intakten Blasenschleimhaut wird also das Natrium salicylicum nach den vorliegenden Versuchen nicht bzw. in außerordentlich kleinen Mengen resorbiert.

Ganz anders verhält sich dagegen die durch 96 bzw. 70%igen Alkohol entzündlich veränderte Blasenschleimhaut, wie die Zusammenstellung in Tabelle 3 ergibt. Wir stellten 4 Versuche an 4 verschiedenen Tieren an. Tier Nr. 1, das eine starke Schädigung der Blase erwarten ließ, wurde sofort nach dem Versuch getötet. Die Sektion ergab schwere Nekrose der Blasenschleimhaut mit zum Teil derben Fibrinauflagerungen. Die drei übrigen Tiere zeigten nach dem Versuch große Freßlust und nahmen sogar an Gewicht zu.

In Versuch Nr. 1 wurde eine 15 Minuten lange Vorbehandlung der Blase, in Versuch Nr. 2 eine 5 Minuten dauernde mit 96%igem Alkohol durchgeführt. 2 Stunden nach Injektion von 125 mg salizylsauren Natriums konnten im ersten Versuch nur 40 mg entsprechend 32% der Gesamtmenge, im zweiten, wo 250 mg injiziert waren, dagegen 107 mg, entsprechend 42,8% der Gesamtmenge, wiedergefunden werden und die spätere Ausscheidung durch den Harn bis 48 Stunden nach der Injektion ergab eine Gesamtmenge von 47,2 bzw. 65,07% der eingeführten.

Es wurden also 15—20% nach der ersten Entleerung durch die Nieren und wahrscheinlich auch von der entzündeten Blasenschleimhaut abgegeben. In den beiden folgenden Versuchen wirkte 70%iger Alkohol 15 bzw. 5 Minuten auf die Blasenschleimhaut ein. Die Salizylsäurelösung wurde im Versuch Nr. 4 jedoch nur 1 Stunde in der Blase belassen. Bei diesen Versuchen fanden sich nach der ersten Blasenentleerung 92 mg = 36,8% (Versuch Nr. 3) bzw. 171 mg = 68,7% (Versuch Nr. 4) der eingeführten Salizylsäure, und die weitere Ausscheidung durch den Harn, vielleicht auch durch die Blasenschleimhaut bis zu 48 Stunden ergab wie in Versuch Nr. 1 und 2 eine Zunahme von 15 –20% auf 59 bzw. 82% der Gesamtmenge. Es scheint also die Resorption der Salizylsäure von der geschädigten oder entzündlich veränderten Blasenschleimhaut dem Grade der Schädigung zu entsprechen, denn, wo eine starke Schädigung vorlag bzw. anzunehmen war, wurden erheblich kleinere Mengen wiedergefunden als in den Fällen, wo die Schleimhautschädigung gering sein mußte. Die Retention der Salizylsäure ist aber beträchtlich größer in den Fällen mit starker Entzündung, was an der wesentlich niederen Gesamtausscheidung zu erkennen ist (vgl. Versuch Nr. 1 und 2, ferner 3 und 4).

Ein weiterer Einblick in die Resorptionsfähigkeit der entzündeten Blasenschleimhaut ergibt sich, wenn man die jeweils im Blute ermittelten Salizylsäurekonzentrationen betrachtet, die in Tabelle 4 wiedergegeben

sind. Im Versuch Nr. 1, wo 96%iger Alkohol 15 Minuten auf die Schleimhaut gewirkt hatte, ist eine außerordentlich starke Aufnahme von Salizylsäure ins Blut zu verzeichnen; bereits 30 Minuten nach der Injektion sind 0,064 mg pro ccm Blut nachweisbar, die doppelte Menge der im Versuch Nr. 2 zur selben Zeit festgestellten, in dem die Blasenschleimhaut nur 5 Minuten der 96%igen Alkohollösung ausgesetzt war. Dabei ist zu berücksichtigen, daß im Versuch Nr. 1 nur 125 mg, also die Hälfte der im Versuch Nr. 2 angewandten Salizylsäure injiziert wurde. Nach 1 Stunde sind die Konzentrationen annähernd gleich und fallen allmählich ab. Die hohe Resorptionsfähigkeit der entzündlich veränderten Blasenschleimhaut kommt auch bei den beiden nächstfolgenden Versuchen zum Ausdruck und ist auch hier bei der stärker geschädigten Blasenschleimhaut, 70%iger Alkohol wirkte 15 Minuten (Versuch Nr. 3), bedeutender als bei der weniger veränderten, wo der 70%ige Alkohol nur 5 Minuten lang angewandt war. Innerhalb der 1. Stunde steigt die Salizylsäurekonzentration im Versuch Nr. 3 auf 0,06 mg pro ccm Blut an, kommt also auf die doppelte und nach 2 Stunden sogar auf die dreifache Höhe von Versuch Nr. 4, wo die Einwirkungsdauer der Salizylsäure nur 1 Stunde betrug und die Höchstkonzentration bei 0,045 mg pro ccm Blut 2 Stunden nach der Injektion erreicht war. Im Versuch Nr. 3 bleibt die Salizylsäurekonzentration entsprechend der längeren Einwirkungsdauer 1 Stunde nach dem Maximum auf fast derselben Höhe, während sie im Versuch Nr. 4 in derselben Zeit rasch absinkt. Bei der entzündlich stark veränderten Blasenschleimhaut erfolgt eine Resorption 2,5%iger Natriumsalicylicumlösung, die der nach intramuskulärer Injektion an die Seite zu setzen ist. Es ist dabei zu bemerken, daß eine 2,5%ige Natriumsalicylicumlösung von der intakten Blasenschleimhaut nicht oder höchstens in Spuren aufgenommen wird.

Wenn eine nennenswerte Resorption einer 5%igen Natriumsalicylicumlösung von der intakten Blasenschleimhaut stattfindet, wie es von Lenko und Krzyzanowsky[8] nachgewiesen wurde, so ist anzunehmen, daß die hohe Konzentration zunächst entzündungserregend wirkt und erst sekundär für die Resorption verantwortlich zu machen ist.

Zusammenfassung.

Nach intramuskulärer Injektion von 10 ccm einer 2,5%igen Natriumsalicylicumlösung treten in Versuchen an Kaninchen die ersten Salizylsäurespuren im Harn durchschnittlich nach 30 Minuten auf.

Der Verlauf der Ausscheidungskurve ist flach und weist keine typischen Maxima auf.

Durchschnittlich werden innerhalb 24 Stunden 70% der eingegebenen Salizylsäuremengen ausgeschieden.

Die ersten Salizylsäurespuren im Blute zeigen sich bereits nach 1 Minute, deutlich feststellbare Mengen nach 2 Minuten. Die Konzentrations-

kurve erreicht in allen Fällen innerhalb 1 Stunde ihr Maximum. 6 Stunden nach der Injektion sind im Blute ausnahmsweise Spuren, nach 7 Stunden ist in keinem Falle Salizylsäure nachzuweisen.

Die Resorption nach intramuskulärer Injektion ist stärker als nach rektaler und subkutaner Anwendung. 30 Minuten nach der Salizylsäurezufuhr, also durchschnittlich vor Einsetzen der Ausscheidung durch die Nieren, verhält sich nach Maßgabe der im Blute kreisenden Salizylsäuremengen die Resorptionsfähigkeit des Muskelgewebes zu der des Rektums wie 12 : 8.

Die normale Blasenschleimhaut resorbiert eine 2,5%ige Natriumsalicylicumlösung nicht oder höchstens in Spuren.

Die entzündlich veränderte Blasenschleimhaut dagegen vermag entsprechend dem Grade der Entzündung beträchtliche Salizylsäuremengen einer 2,5%igen Lösung aufzunehmen, so daß bei starker Entzündung die Resorption der Salizylsäure von der Blasenschleimhaut der nach intramuskulärer Injektion an die Seite zu setzen ist.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Vergleichende Untersuchungen über den Resorptionsverlauf der Salizylsäure nach intrapleuraler und intraperitonealer Applikation*.

Von

W. Blume und **K. Plum.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. VII. 1935.)

Gegenüber der oralen, rektalen, subcutanen, intramuskulären und intravenösen Applikation von Arzneimitteln ist erst in neuerer Zeit von einer intrapleuralen bzw. intraperitonealen Anwendung die Rede.

So wurde wohl zuerst von Nonnenbruch[1], später von Hartel[2] Salyrgan intraperitoneal bei Ascites injiziert. Ferner wurde dieselbe Substanz von Braulke[3] und Horwitz[4] bei kardialem Hydrops der Pleurahöhle intrapleural eingespritzt mit dem Erfolge, daß die Wirkung sowohl bei intraperitonealer wie bei intrapleuraler Applikation gegenüber der intramuskulären und intravenösen Anwendung beträchtlich gesteigert war. Offenbar ist bei den genannten Anwendungsarten des Salyrgans die Resorption stärker als bei den anderen Applikationsweisen, wenn man davon absieht, daß in den vorliegenden Fällen die krankhaften Veränderungen der betreffenden Körperhöhlen eine raschere Aufnahme der betreffenden Substanz bedingen können.

Wie die Untersuchungen von Führer[5] und Teschendorf[6] zeigen, beschränkt sich diese große Resorptionsfähigkeit der Brust- und Bauchhöhle nicht nur auf Flüssigkeiten, sondern besteht auch in ausgedehntem Maße für verschiedene Gase und Dämpfe.

Wie sich der Resorptionsverlauf gestaltet, bei intrapleuraler bzw. intraperitonealer Injektion eines Arzneimittels, darüber liegen unseres Wissens keine Angaben in der Literatur vor; denn auch die Versuche von Hanzlik und Wetzel[7] — wobei unter anderem gefunden wurde, daß 60% der intraperitoneal eingeführten Salizylsäure im Harn wiederzufinden war — sagen nichts aus über den Resorptionsverlauf.

Zum Studium dieser Fragen ist aus früher dargelegten Gründen die Salizylsäure in Form ihres Natriumsalzes besonders geeignet. Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war daher, im Anschluß an ähnliche

* Dissertation der Med. Fakultät der Universität Bonn.

[1] Nonnenbruch, W.: Ther. Gegenw. **1932**, H. 3, S. 105. — [2] Hartel, K.: Klin. Wschr. **1933**, Nr. 4. — [3] Braulke, H.: Münch. Med. Wschr. **1934**, Nr. 14, S. 525. — [4] Horwitz, S.: Dtsch. med. Wschr. **1935**, H. 8, S. 305. — [5] Führer, H.: Ebenda **1921**, Nr. 8, S. 205. — [6] Teschendorf, W.: Arch. f. exper. Path. **92**, 302 (1922). — [7] Hanzlik, S. J. u. N. C. Wetzel: J. of Pharm. and Ther. **14**, 40 (1920).

Arbeiten[8] die Resorption der Salizylsäure bei intrapleuraler und intraperitonealer Applikation kennenzulernen, nach Maßgabe der in bestimmten Zeitabschnitten im Harn und im Blut zu ermittelnden Konzentrationen und mit früheren Untersuchungsergebnissen bei anderen Applikationsarten zu vergleichen. Derartigen Untersuchungen kommt insofern eine besondere Bedeutung zu, als sie geeignet sind, manche am Krankenbett beobachteten Erscheinungen aufzuklären und neue Hinweise für therapeutische Maßnahmen zu geben.

Versuchsanordnung.

Für die Versuche wurden ausschließlich männliche Kaninchen im Gewicht von 2—3 kg verwendet. Zur Erzielung einer guten Diurese erhielten entsprechend früherer Erfahrung[8] die Tiere Rüben und etwas Brot als Nahrung und am Abend vor und kurz vor dem Versuchsbeginn subcutane Injektionen von je 100 ccm 0,9%iger NaCl-Lösung.

Wie bei den früheren Versuchen[8] wurden je 10 ccm einer 2,5%igen Lösung (also 250 mg) von salizylsaurem Natrium injiziert.

Zur intrapleuralen Injektion wurde das Tier auf das Operationsbrett gespannt und nach Scheren einer Stelle der seitlichen Brustwand mit einer Punktionsnadel zwischen zwei Rippen bis in den Intrapleuralraum eingegangen. Leicht erkennbar war die richtige Einführung, wenn die Kanüle durch ein kurzes Schlauchstückchen mit einem Manometer verbunden wurde. Es diente hierzu ein einfaches U-Rohr aus Glas, das zur Hälfte mit Wasser gefüllt war. Es wurde dann ein Unterdruck festgestellt, der Schwankungen zeigte im Sinne der Atemexkursionen. Alsdann wurde eine Rekordspritze durch ein kleines Schlauchstückchen mit der Kanüle verbunden und 10 ccm 2,5%iger Lösung von salizylsaurem Natrium eingespritzt.

Zur intraperitonealen Applikation wurde das Operationsbrett schräggestellt, so daß der Kopf unten war und die Baucheingeweide aus dem unteren Bauchhöhlenteil sanken. In diesen Teil der Bauchhöhle wurde nach geringem Hochheben der Bauchdecke mit der linken Hand die Injektionsnadel eingesenkt und 10 ccm 2,5%iger Lösung von salizylsaurem Natrium injiziert.

Die Tiere vertrugen sowohl die intrapleurale wie auch die intraperitoneale Applikation ohne jeden Schaden, nahmen alle bald nach den Versuchen wieder Nahrung zu sich, und ihre Gewichte stiegen während der Versuche um 100—250 g ihrem Alter entsprechend.

Die Untersuchungen der Salizylsäurekonzentrationen im Blut erfolgten zu den später angegebenen Zeiten. Es erwies sich als zweckmäßig, vor den Injektionen eine Ohrvene anzuschneiden, sich vom guten Abfluß des Blutes zu überzeugen, mit einer Klemme abzudrücken und dann zu den betreffenden Zeiten je 1 ccm Blut abfließen zu lassen. Auf diese Weise ließen sich mit Genauigkeit namentlich in den ersten Minuten die Zeiten der Blutentnahme einhalten.

Um die im Harn ausgeschiedenen Mengen Salizylsäure zu messen, wurde stündlich nach dem Auftreten der ersten Spuren Salizylsäure im Harn katheterisiert und der Katheterharn mit dem gegebenenfalls spontan gelassenen vereinigt.

Die quantitativen Bestimmungen geschahen nach den bewährten Methoden der vorhergehenden Arbeiten von W. Blume und Mitarbeitern.

Beim Eindampfen der salizylsauren Ätherauszüge der einzelnen Blutproben erwies sich folgende einfache Maßnahme als vorteilhaft. Anstatt die Ätherauszüge

[8] Blume, W. u. P. Breunig: Arch. f. exper. Path. **161**, 183 (1931); Blume, W. u. G. Buchholz: Ebenda **166**, 477 (1932); Blume, W. u. F. S. Nohara: Ebenda **173**, 415 (1933).

im Wasserbad von 35—40° vollständig zur Trockne abzudampfen (wobei die Salizylsäure fest kristallin wird und sich dann bei größeren Mengen nur schwer wieder in dem wässerigen Eisenalaun löst), wurde nur bis auf einen kleinen Rest Äther eingedampft, sodann Eisenalaun zugegeben und der Ätherrest im Reagenzglas an der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die dabei entstehende Kälte wirkt günstig auf das Klarbleiben der farbigen Lösung, und bei dieser Art des Vakuumeindampfens entstehen keine Verluste durch Flüchtigwerden der Salizylsäure.

Größere Äthermengen ebenso einzudampfen, ist unzweckmäßig, da dann beim bestehenden Unterdruck Spuren Salizylsäure flüchtig und mit abgesaugt werden können.

Versuchsergebnisse.

I. Versuche mit intrapleuraler Injektion.

Es wurden 12 Versuche mit intrapleuraler Injektion angestellt.

Die ersten Salizylsäurespuren treten nach intrapleuraler Injektion im Harn innerhalb von 35—50 Minuten, im Durchschnitt nach 40 Minuten auf. Die größten Salizylsäuremengen im Harn waren 2—3 Stunden nach dem Auftreten der ersten Spuren festzustellen. Die Ausscheidungskurve fällt von diesem Zeitpunkt an allmählich ab, 24 Stunden nach der Injektion ist im Harn keine Salizylsäure mehr zu finden. Wenn wir von zwei Versuchen absehen, bei denen die Tiere noch nicht auf Rübenfütterung eingestellt waren, schwankten die Gesamtmengen der ausgeschiedenen Salizylsäure zwischen 65 und 85% der eingegebenen.

Ein Einblick in den Resorptionsverlauf der Salizylsäure gibt aber erst die Verfolgung der Salizylsäurekonzentrationen im Blute, wenn man die dazu mit dem Harn ausgeschiedenen Salizylsäuremengen betrachtet. Die ersten Spuren der Salizylsäure im Blute zeigen sich 3—5 Minuten nach der Injektion, genau feststellbare Mengen in der Mehrzahl der Fälle nach 10 Minuten. Die Konzentrationen steigen weiter bis zur ersten bzw. zweiten Stunde nach der Injektion, obwohl bereits die Ausscheidung der Salizylsäure in den Harn eingesetzt hat. Das Maximum der Konzentrationskurve wird mit durchschnittlich 0,15 mg pro ccm 1 bzw. 2 Stunden nach der Injektion erreicht. Genau feststellbare Mengen im Blute sind noch nach 6, ja sogar 7 Stunden zu ermitteln.

Auffallend war die verhältnismäßig hohe Salizylsäurekonzentration im Blute bei einem Versuch, wo sich bereits nach 3 Minuten 0,07 mg in 1 ccm Blut fanden. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß in diesem Falle bei der Injektion die Salizylsäure in ein Interkostalgefäß gelangte, da ähnlich hohe Konzentrationen im Blut bei der in Frage kommenden Anwendungsart sonst zu diesem Zeitpunkt nicht gefunden wurden.

II. Versuche mit intraperitonealer Injektion.

Es wurden 12 Versuche mit intraperitonealer Injektion durchgeführt.

Es zeigte sich, daß die ersten Spuren Salizylsäure im Harn frühestens nach 15 Minuten und spätestens 33 Minuten nach erfolgter Injektion, im Durchschnitt nach 26 Minuten auftreten. Ein deutliches Maximum

der ausgeschiedenen Salizylsäure im Harn findet sich in der 2. Stunde nach dem Erscheinen der ersten Spur (ausnahmsweise in einem Versuch bereits nach der 1. Stunde). Die Ausscheidungskurve fällt dann mäßig steil ab, bis nach 7 Stunden nur noch geringe Mengen Salizylsäure nachweisbar sind und nach 24 Stunden die Ausscheidung beendet ist. Die Gesamtausscheidung beträgt durchschnittlich 59% der eingegebenen Menge.

Im Blute zeigen sich frühestens bereits nach 1 Minute Spuren, nach $2^1/_2$ Minuten schon meßbare Mengen Salizylsäure; diese wachsen an, bis 30 Minuten nach der intraperitonealen Injektion ein durchschnittliches Maximum von 0,135 mg je ccm Blut erreicht ist.

Es ist bemerkenswert, daß in allen bis auf 2 Versuchen der Salizylsäurespiegel im Blute mit dem Beginn der Ausscheidung der Salizylsäure durch die Nieren sinkt.

Nach 6 Stunden sind noch genau meßbare Mengen bzw. Spuren von Salizylsäure im Blute festzustellen.

Sowohl nach intraperitonealer wie nach intrapleuraler Injektion zeigen die Versuche beim selben Tier wie bei den Kaninchen untereinander weitgehende Übereinstimmung, so daß eine kurvenmäßige Darstellung der Durchschnittswerte beider Versuchsreihen möglich ist und einen klaren Einblick in die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei den in Frage stehenden Applikationsarten gewährt.

III. Vergleichung der Versuchsergebnisse nach intrapleuraler und intraperitonealer Injektion.

Die folgenden beiden Abb. 1 und 2 sollen einen Überblick geben über den Resorptionsverlauf der Salizylsäure nach den beiden in Frage stehenden Applikationsarten, und zwar stellt die Abb. 1 die Ausscheidungskurven

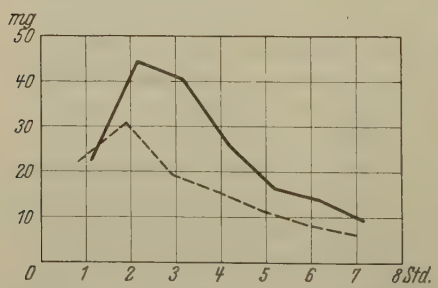


Abb. 1. Konzentrationskurve der Salizylsäure im Harn —— nach intrapleuraler Injektion; --- nach intraperitonealer Injektion.

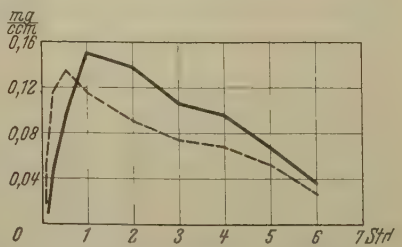


Abb. 2. Konzentrationskurve der Salizylsäure im Blut — nach intrapleuraler Injektion; --- nach intraperitonealer Injektion.

im Harn dar, wie sie sich aus den Mittelwerten der angestellten Versuche ergeben. Abb. 2 zeigt die Konzentrationen im Blut nach Maßgabe der Mittelwerte aus den Versuchen.

Grundsätzlich ist der Resorptionsverlauf bei den beiden Anwendungsarten ähnlich. Jedoch wird das Maximum der Salizylsäurekonzentration

im Blute nach intrapleuraler Injektion 1 Stunde nach der Eingabe erreicht, während die höchste Konzentration nach intraperitonealer Injektion bereits nach 30 Minuten im Blute festzustellen ist.

Ebenso ergeben sich Verschiedenheiten des Resorptionsverlaufs in bezug auf die Salizylsäureausscheidung. Während nach intrapleuraler Injektion mit dem Einsetzen der Salizylsäureausscheidung durch den Harn die Salizylsäurekonzentration im Blute weiterhin ansteigt, fällt nach intraperitonealer Injektion die Konzentrationskurve im Blute mit dem Einsetzen der Ausscheidung der Salizylsäure durch die Nieren ab. So ergibt sich eine durchschnittlich höhere Konzentration im Blute nach intrapleuraler Anwendung als nach intraperitonealer Injektion.

Nach den vorliegenden Versuchen ist also die Resorptionsfähigkeit der Bauchhöhle bedeutender als die der serösen Häute des Brustraumes. Hierfür ist wahrscheinlich vor allem das Netz verantwortlich zu machen, das mit seinem ausgedehnten Lymphgefäßapparat nach Zschau[9] als Resorptionsorgan anzusehen ist. Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang ältere Versuche von Broman[10], der im Tierversuch feststellte, daß nach Netzentfernung die Aufnahme von Salzlösungen aus der Bauchhöhle um ein Drittel vermindert ist. Weitere Unterschiede werden erkennbar, wenn man die Gesamtmengen, die mit dem Harn ausgeschieden werden, nach den beiden Applikationsarten miteinander vergleicht. Nach intrapleuraler Injektion werden durchschnittlich 77%, nach intraperitonealer durchschnittlich 59% der eingeführten Salizylsäure wieder ausgeschieden. Das bedeutet also, daß bei der rascheren Aufnahme vom Bauchfell her größere Mengen in den Geweben zurückgehalten und zerstört werden, während bei intrapleuraler Anwendung — wenn auch später — höhere Konzentrationen im Blute erreicht und über längere Zeit erhalten werden entsprechend einer größeren Gesamtausscheidung an Salizylsäure.

IV. Vergleichung der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen früherer Arbeiten.

Betrachtet man den Resorptionsverlauf bei allen bisher untersuchten Applikationsarten in der Weise, daß man die im Blut erreichten Salizylsäurekonzentrationen, die bis zum Auftreten der ersten Salizylsäuremengen im Harn festgestellt wurden (durchschnittlich bis 30 Minuten), so ergibt sich, daß nach Applikation auf die Mundschleimhaut 3 mg, nach Einführung in den Magen und Darmkanal 6 mg, nach rektaler Anwendung 8 mg Salizylsäure im Blute kreisen. Ebenso würden bei intrapleuraler Injektion zu demselben Zeitpunkt 10 mg, nach intramuskulärer[11] 12 mg und nach intraperitonealer Anwendung 14 mg im Blute vorhanden sein, wobei die gesamte Blutmenge mit 100 ccm veranschlagt ist. Die Resorption

---

[9] Zschau, H.: Dtsch. med. Wschr. **1935**, H. 17, S. 670. — [10] Broman: Anatomie des Bauchfells. Jena 1914. — [11] Blume, W. u. W. Fischer: Arch. f. exper. Path. **179**, 646 (1935).

von der Mundschleimhaut verhält sich zu der vom Magen-Darmkanal aus weiter zur Resorptionsfähigkeit der Mastdarmschleimhaut, des Pleuraraumes der Muskulatur und der Bauchhöhle wie 3 : 6 : 8 : 10 : 12 : 14.

Eine weitere Vergleichungsmöglichkeit der untersuchten Applikationsarten der Salizylsäure ist gegeben bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes der Blutkonzentrationskurven. Bei Berücksichtigung der Ausscheidung der Salizylsäure durch den Harn ergibt sich, daß die höchsten Konzentrationen im Blute und auch die längste Zeit hindurch erhalten werden bei intramuskulärer, intrapleuraler und intraperitonealer Injektion. Sehr hohe Konzentrationen werden verständlicherweise nach intravenöser Injektion erreicht. Dasselbe gilt auch für die intratracheale Injektion, für die 3 ergänzende Versuche (Tabelle 1 und 2) bereits $2^1/_2$ Minuten nach der Injektion ein Maximum von 0,12 mg pro ccm ergaben. Bemerkenswert ist nur, daß die Konzentrationskurven sowohl bei intravenöser wie bei intratrachealer Anwendung rasch absinken und höhere Konzentrationen nur in der 1. und 2. Stunde nachzuweisen sind.

Tabelle 1. Versuche mit intratrachealer Injektion.

Nr.	Erste Spur im Harn in Min. nach Injektion	Ausgeschiedene Salizylsäure im Harn in mg nach der 1. Std.	2. Std.	3. Std.	4. Std.	5. Std.	6. Std.	7. Std.	Im Nachtharn in mg (ccm)	Gesamt-% in mg
1	14	39,9 (17)	22,4 (22)	17,2 (12)	14,9 (20)	7,1 (24)	4,1 (18)	2,0 (22)	9,6 (94)	119,2 47,7%
2	10	61,0 (25)	31,4 (27)	29,5 (19)	16,9 (21)	12,0 (12)	4,9 (8)	3,0 (15)	6,5 (110)	165,2 66%
3	13	53,8 (10)	35,2 (19)	28,0 (29)	15,4 (20)	14,1 (24)	9,5 (28)	4,5 (12)	14,0 (105)	174,5 69,8%

Tabelle 2. Versuche mit intratrachealer Injektion.

Nr.	Salizylsäurekonzentration im Blut in mg pro ccm nach der 1. Min.	$2^1/_2$ Min.	5. Min.	10. Min.	15. Min.	30. Min.	1. Std.	2. Std.	3. Std.	4. Std.
1	0,04	0,09	0,08	0,06	0,06	0,05	0,03	0,02	neg.	neg.
2	0,05	0,12	0,10	0,06	0,05	0,02	Spur	0,02	neg.	—
3	0,05	0,12	0,07	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	Spur	—

Auffallend ist weiterhin die hohe Resorptionsfähigkeit der Bronchien und des Lungengewebes gegenüber der Pleura, andererseits die höhere Resorptionsfähigkeit des Peritoneums gegenüber der Magen-Darmschleimhaut.

Die vorliegenden Versuche zeigen also, daß die Art der Applikation entscheidend ist nicht nur für die Resorptionsgeschwindigkeit, sondern auch für die Konzentrationen an Salizylsäure, die längere oder kürzere Zeit im Blute kreisen. Eine therapeutisch wichtige Erkenntnis, denn für die Wirkung einer Substanz sind die Konzentrationen und die Zeit, in der sie im Blute kreisen, von entscheidender Bedeutung.

Frühere Untersuchungen zeigten, daß die Resorptionsfähigkeit und Ausscheidung der Salizylsäure durch die Ernährung beeinflußt werden. Entgegen den Ansichten von Hanzlik und Wetzel wird die Ausscheidung und Resorption auch durch die Art der Anwendung beeinflußt So wurden ausgeschieden:

Nach intravenöser Anwendung	80%
„ gastraler Anwendung	80%
„ intrapleuraler Anwendung	77%
„ rektaler Anwendung	73%
„ intramuskulärer Anwendung	72%
„ intratrachealer Anwendung	69%
„ der Aufnahme durch die Mundschleimhaut	60%
„ intraperitonealer Anwendung	59%
„ subcutaner Anwendung	58%

Wir können also annehmen, daß nach subcutaner, intraperitonealer und nach Applikation auf die Mundschleimhaut der größte Teil der Salizylsäure im Gewebe zurückgehalten und zerstört wird, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß bei der Applikation auf die Mundschleimhaut ein Teil der Salizylsäure vielleicht gar nicht resorbiert worden ist. Prozentual am meisten wird nach gastraler und intravenöser Applikation ausgeschieden.

Zusammenfassung.

Bei intrapleuraler Injektion von Salizylsäure treten die ersten Spuren im Harn 40 Minuten nach der Injektion auf. Die Ausscheidungskurve erreicht nach der 2. Stunde ein Maximum und fällt bis zur 7. Stunde allmählich ab. Im ganzen werden 77% ausgeschieden.

Die ersten Spuren im Blute können sich nach 3 Minuten zeigen, genau feststellbare Mengen nach 5—10 Minuten. Die höchsten Konzentrationen werden in der 1. Stunde nach erfolgter Injektion erreicht. Die Konzentrationskurve sinkt dann bis zur 7. Stunde allmählich ab.

Bei der intraperitonealen Injektion treten die ersten Spuren im Harn nach 26 Minuten auf. Die größte Menge Salizylsäure wurde durchschnittlich in der 2. Stunde nach dem Erscheinen der ersten Spuren im Harn festgestellt. Die Gesamtausscheidung betrug durchschnittlich 59% der eingegebenen Menge.

Die ersten Spuren im Blute waren bereits 1 Minute nach der Injektion, genau feststellbare Mengen $2^1/_2$ Minuten nach der Einspritzung nachzuweisen. Die höchsten Konzentrationen wurden 30 Minuten nach erfolgter Injektion erreicht, und 6 Stunden nach der Injektion zeigten sich noch zahlenmäßig bestimmbare Mengen.

30 Minuten nach der Salizylsäurezufuhr, also durchschnittlich vor Beginn der Ausscheidung durch die Nieren, verhält sich nach Maßgabe der im Blute kreisenden Salizylsäuremengen die Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut, des Magen-Darmkanals, der Mastdarmschleimhaut, des Pleuraraumes, der Muskulatur, der Bauchhöhle wie 3 : 6 : 8 : 10 : 12 : 14.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Versuche zur Frage der reflektorischen Anurie.

Von

Dozent Dr. **Paul Blatt.**

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. VIII. 1935.)

Da früher von mir ausgeführte Versuche ergeben hatten, daß Reize, welche den einen Ureter trafen, nicht nur in der diesem Ureter zugehörigen, sondern auch in der kontralateralen Niere meßbare und graphisch darstellbare Reaktionen auslösten, prüfte ich nun im Anschluß daran, ob auch die Diurese beider Nieren durch Reize, welche nur an dem einen Ureter angreifen, beeinflußbar sei, und versuchte die eventuelle Einwirkung solcher von einem Ureter ausgehenden Reflexe auf die Diurese beider Nieren kenntlich zu machen und graphisch darzustellen. Eine Schwierigkeit bei Diureseversuchen ist nun die seit den Arbeiten von E. P. Pick[1] und Pick und Molitor[2] u. a. bekannte Tatsache, daß infolge der zentralen Regulation der Diurese die Narkose einen wesentlichen Einfluß auf dieselbe ausübt. Allerdings kam es uns dabei nicht so sehr darauf an, zu prüfen, welcher Art die Änderungen in der Diurese seien, die durch Reize am Ureter entstehen, wir wollten vielmehr untersuchen, ob überhaupt Reize, die an einem Ureter angreifen, eine Änderung in der Diurese bewirken, und insbesondere, ob solche reflektorisch vom Ureter auslösbare Diureseänderungen nur auf die zugehörige Niere beschränkt bleiben oder auch auf die kontralaterale Niere übergreifen. Diese letzte Frage bildete den Hauptpunkt unserer Untersuchungen, denn sie ist klinisch von großer Bedeutung für das Problem der sogenannten reflektorischen Oligurie und Anurie. So ist klinisch schon lange bekannt, daß bei einer Uretersteinkolik fast regelmäßig auch eine hochgradige Oligurie der nicht affizierten Niere eintritt.

Unsere ersten Versuche machten wir noch mit Einlegung beider Nieren in Onkometer und elektrischer oder mechanischer Reizung der Ureteren. Über diese Versuche wurde schon in einer vorläufigen ersten Mitteilung seinerzeit berichtet[3]. Später verzichteten wir auf die Volumschreibung der beiden Nieren, da diese komplizierte Versuchsanordnung die Diurese zu sehr schädigte. Wir konnten dies um so leichter tun, als durch Arbeiten von Brings und Molitor[4] schon gezeigt wurde, daß an einer Vermehrung oder Verminderung der Harnmenge Änderungen in der Weite der Nierengefäße keinesfalls maßgebend beteiligt sein können. Es zeigte

[1] Pick, E. P.: Harvey Lecture, New York 1929. — [2] Molitor u. Pick: Arch. f. exper. Path. **101**, 169 (1923). — [3] Blatt, P.: Z. f. Urologie 1932, Bd. XXVI, Heft 4. — [4] Brings u. Molitor: Arch. f. exper. Path. **159**, 710 (1931).

sich nun bei diesen Versuchen zuerst, daß der Bauchschnitt oder die Darmvorlagerung, wenn überhaupt, nur eine geringe Änderung in der Diurese zur Folge hatte, die Anschlingung oder selbst nur die zarte Präparation eines Ureters aber fast stets eine Einwirkung auf die Diurese derselben Niere und zumeist auch auf die der anderen Seite ausübte. Es genügte also lediglich die Präparation des einen Ureters, um eine weitgehende Störung der Diurese nicht nur der zugehörigen Niere, sondern zumeist beider Nieren hervorzurufen, die sogar sehr häufig zur vollkommenen Sistierung der Diurese führte.

Versuche.

Bei den nun folgenden 18 ziemlich gleich verlaufenen Versuchen wurde den zumeist weiblichen Kaninchen 1 g/kg Urethan intravenös injiziert. Das Gewicht der Tiere betrug durchschnittlich 2000—3000 g. 2 Stunden vor Versuchsbeginn bekamen die Tiere 70 ccm Wasser per os. Nach Eintritt der Urethannarkose, in welcher die Tiere ruhig schliefen, wurde zuerst eine geteilte Blasenkanüle in die durch Sectio alta freipräparierte Blase in der Weise eingebunden, daß der Harn beider Ureteren gesondert in zwei Schälchen aufgefangen werden konnte. Anfangs wurden die Tropfen gezählt, später registrierten wir sie mit dem von Gibbs[5] mitgeteilten Tropfenzähler, welcher eine genaue Aufzeichnung der abfallenden Tropfen auch bei sehr reichlicher Diurese gestattete. Nachdem wir den Harnabfluß während einer viertel oder halben Stunde registriert hatten, wurde mit dem Versuch begonnen. Bei schwacher Diurese wurde auch öfters noch vor Beginn des Versuchs ein intravenöser Tropfeinlauf von 75 oder 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm 5%iger Coffein. natr. benz.-Lösung gegeben. Nach Besserung der Diurese wurde dann während des langsam eintropfenden Dauereinlaufes der Versuch ausgeführt, und zwar gewöhnlich in folgender Weise: Zuerst wurde der Bauchschnitt angelegt und dann eine kleine Pause eingeschaltet. Sodann wurde der eine der beiden Ureteren gewöhnlich im mittleren Drittel rasch auf stumpfe Art mit Suchern freigelegt und ein Faden unter den Ureter geschoben, ohne die Schlinge zuzuziehen. Bei einzelnen Versuchen wurde nicht einmal der Faden unter den Ureter gelegt, sondern nur die bloße Freipräparation des Ureters auf ihre Wirkung für die Diurese geprüft. Hierbei zeigte es sich, daß diese bloße Freilegung des Ureters zumeist — wohl nicht immer — eine Änderung der Diurese in der zugehörigen, sehr häufig auch in der kontralateralen Niere bewirkte, welche nicht immer gleichsinnig war. Es trat manchmal eine deutlich erkennbare Oligurie, manchmal auch eine Polyurie nach der Ureterfreilegung auf, zuweilen auch eine Anurie, und zwar entweder nur auf einer Seite oder auf beiden Seiten, wobei aber auch die Art der Diureseänderung nicht immer gleichsinnig war, d. h. es konnte z. B. auf einer

[5] Gibbs, O. S.: J. Labor. a. clin. Med. **12**, 686 (1927).

a

Abb. 1a.

b

Abb. 1b.

Seite nach der Ureterpräparation eine Oligurie, auf der gegenüberliegenden Seite als Reflex eine Polyurie beobachtet werden, oder auch umgekehrt. Diese Änderungen in der Diurese waren vom Blutdruck unabhängig.

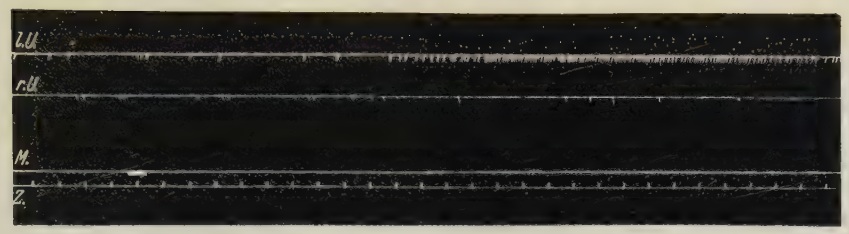
Wir möchten nun einige Versuche als Beispiele anführen *.

An der Abb. 1 sieht man, wie nach der lockeren Anschlingung des rechten Ureters (bei a) die Diurese der rechten Niere sistiert, hingegen tritt eine deutliche Polyurie der linken Seite auf; es wurde nun nach einiger Zeit die Schlinge, die locker um den rechten Ureter gelegt worden war, von diesem entfernt und locker (bei b) um den linken Ureter geschlungen, worauf nun beide Nieren ihre Diurese vollkommen einstellten.

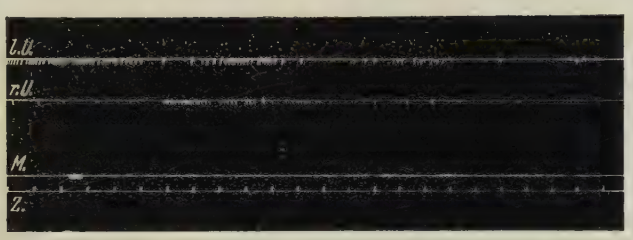
Schon aus dieser eben gezeigten Kurve sieht man deutlich die ganz verschieden gerichtete Reaktion der Nieren auf Reize am Ureter, was sich schon auch bei früheren Arbeiten zeigen ließ. Während bei der Anschlingung des rechten Ureters auf Kurve 1 beispielsweise links eine Polyurie einsetzte, ist bei der Anschlingung des linken Ureters rechts eine Anurie eingetreten. Diese verschiedene Art der Reaktion der beiden Ureteren beim gleichen Tier zeigen auch die folgenden Kurven.

In Abb. 2 wurde um den rechten Ureter (bei a) eine lockere Ligatur gelegt, worauf sich links eine Polyurie einstellte, während sich die Diurese rechts wenig veränderte. Es wurde nun die Schlinge vom rechten Ureter entfernt und nach Freilegung des linken um diesen (bei b) gelegt, was schon nach 1 Minute eine Oligurie beider Nieren zur Folge hatte.

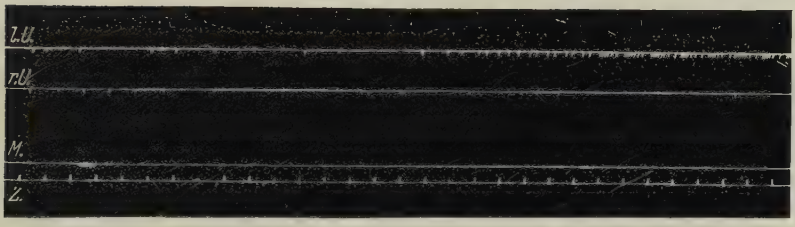
* In allen Abbildungen bedeuten: l. U. = Diurese der linken Niere; r. U. = Diurese der rechten Niere; M. = Marken; Z. = Zeitmarken 5 Sekunden.



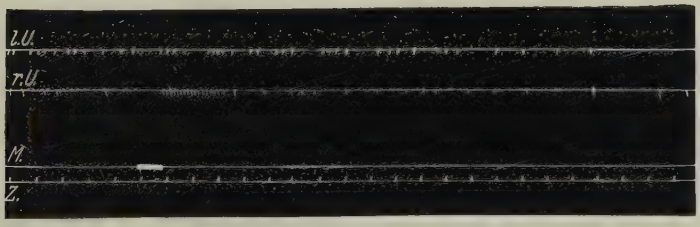
a Abb. 2 a.



b Abb. 2 b.



a Abb. 3 a.



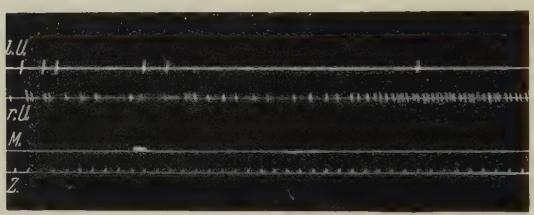
b Abb. 3 b.

Auch beim nächsten Versuch (s. Abb. 3) sehen wir ein ähnliches Ergebnis, nur vielleicht noch deutlicher. Hier wurde ebenfalls nach lockerer Anschlingung des rechten Ureters bei a zuerst eine starke Polyurie der gegenüberliegenden linken Niere beobachtet; auf der gereizten Seite war vorübergehend eine Oligurie zu konstatieren. Es wurde nunmehr die rechtsseitige Ligatur entfernt und der linke Ureter (s. b) nur präpariert, ohne daß die Ligatur um ihn gelegt worden wäre. Diese bloße Präparation des linken Ureters genügte, um eine Anurie beider Nieren zu erzielen.

Daß die bloße Präparation des Ureters manchmal schon ein genügender Reiz ist, um die Diurese der gegenüberliegenden Niere zu beeinflussen, haben wir auch sonst hie und da beobachtet. Es zeigt dies sehr klar die Abb. 4. Hier war links überhaupt keine Diurese zu erzielen. Die Diurese der rechten Niere war gut. Es wurde nun der linke Ureter bei a präpariert, um nachzusehen, ob vielleicht eine Knickung oder irgendeine andere Ursache für das Fehlen der Diurese dieser Seite zu finden sei. Da sich nichts dergleichen zeigte, beobachteten wir noch eine Zeitlang die Diurese der anderen Seite und konstatierten nun, daß nach dieser bloßen Präparation des linken Ureters eine deutliche Polyurie rechts aufgetreten war.

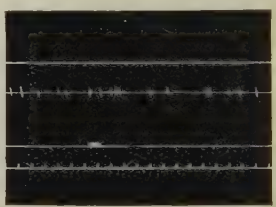
a

Abb. 4.



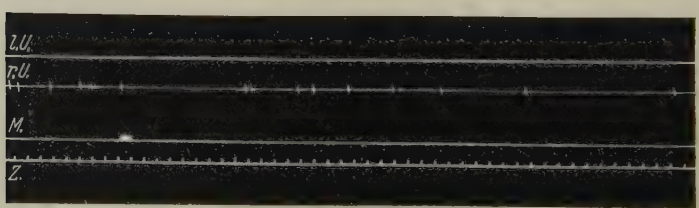
a

Abb. 5a.



b

Abb. 5b.



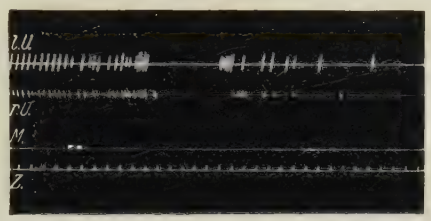
c

Abb. 5c.

Abb. 5 zeigt, wie nach der lockeren Anschlingung des linken Ureters (bei a) links eine Anurie, hingegen auf der gegenüberliegenden rechten Seite eine Polyurie eintritt. Wir haben nun nach einiger Zeit den linken Ureter bei der Blase mit einem Pean gefaßt (s. b), worauf die Diurese der rechten Niere unregelmäßig und etwas schwächer wurde. Zum Schluß haben wir nun den linken Nierenstiel ligiert. Darauf trat rechts eine Anurie auf (s. c).

Im Versuch Abb. 6 sehen wir wieder beiderseits eine Abschwächung der Diurese nach der lockeren Anschlingung des rechten Ureters in seinem

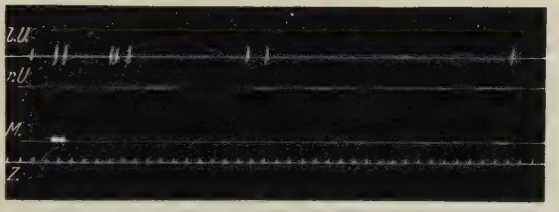
mittleren Drittel (s. a); rechts folgen nur mehr wenige Tropfen, aber auch links ist eine deutliche Oligurie gegen früher zu verzeichnen. Es wurde nun der rechte Nierenstiel ligiert (s. b), worauf sofort beiderseits eine Anurie eintrat.



a

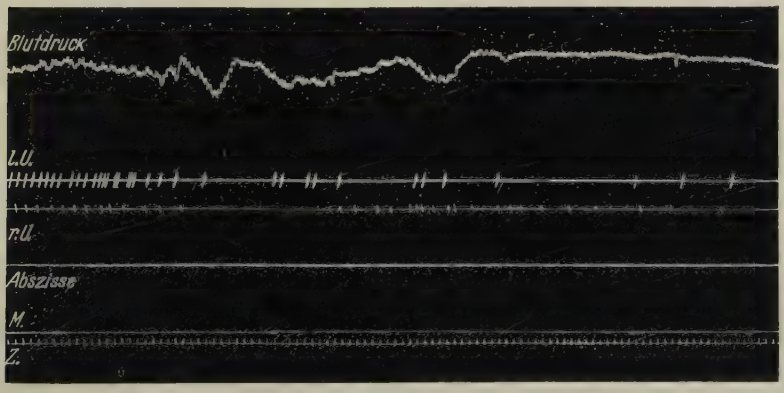
Abb. 6 a.

Die letzte Kurve, Abb. 7, soll zeigen, daß der Blutdruck bei diesen Diureseveränderungen keine Rolle spielt. Man sieht im Anfang deutlich die regelmäßige Tropfenfolge links und rechts, darüber den Blutdruck verzeichnet. Bei der Marke A wurde der linke Ureter angeschlungen und der Bauch hierauf wieder verschlossen. Hier sind kleine Schwankungen in der Blutdruckkurve sichtbar. Nach Verschluß des Bauches zeigt die Blutdruckkurve ihr früheres vollkommen unverändertes Aussehen, wogegen die Diurese beider Seiten nach kurzer Zeit gänzlich aufhörte.



b

Abb. 6 b.



A

Abb. 7.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an frühere Versuche, in welchen auf onkometrischem Wege meßbare und graphisch darstellbare Reaktionen in den Volumkurven einer oder zumeist beider Nieren nach verschiedenartigen Reizungen nur eines Ureters ausgelöst werden konnten, sollte nunmehr

untersucht werden, ob durch Reizung bloß eines Ureters eine meßbare und graphisch darstellbare Änderung auch in der Diurese einer oder gar beider Nieren eintritt. Von besonderer Bedeutung für die Klinik im Hinblick auf die sogenannte reflektorische Oligurie und Anurie war dabei die Frage, ob auch die Diurese einer Niere durch Reize beeinflußt werden kann, welche auf den Harnleiter der gegenüberliegenden Seite ausgeübt werden. So wie wir in der Klinik bei Steineinklemmung oder Ureterensondierung einer Seite eine Oligurie, oft auch eine Anurie nicht nur der befallenen, sondern auch der gegenüberliegenden Niere beobachten, zuweilen allerdings auch eine reflektorische Polyurie, so war nach den vorangegangenen Versuchen über renorenale Reflexe in Analogie zu der Klinik zu erwarten, daß eine Störung der Uretertätigkeit einen Einfluß auf die Diurese der zugehörigen, eventuell auch der kontralateralen Niere ausüben wird. Dabei wollen wir es vorderhand dahingestellt sein lassen, ob diese Diuresestörung auf nervös-reflektorischem Wege oder, wie manche Autoren annehmen, auf humoral-innersekretorischem Wege erfolgt. Unsere Versuchsergebnisse zeigen nun tatsächlich, daß die vorher beschriebenen Eingriffe an einem der Ureteren einen weitgehenden Einfluß auf die Diurese der zugehörigen, zumeist auch der gegenüberliegenden Niere ausüben. Wir können daher in Analogie zu diesen Versuchen auch in der Klinik annehmen, daß zumindest ein Teil der als renorenale Reflexe beschriebenen Erscheinungen seinen Ausgangspunkt vom Harnleiter nehmen dürfte, wofür auch in der klinischen Pathologie Anhaltspunkte gegeben sind. Auch die Mannigfaltigkeit und scheinbare Regellosigkeit der erzielten Effekte hat ihre Analogie in der urologischen Klinik. Die nicht selten vorkommende Verschiedenartigkeit der gleichzeitig erzielten reflektorischen Diureseänderungen beider Nieren bei ein und demselben Tier spricht unserer Meinung nach gegen eine humoral-innersekretorisch bewirkte Diuresestörung, so daß die auf nervösem Wege erfolgende reflektorische Beeinflussung der Diurese vom Ureter aus mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Schlußsätze.

1. Freilegen (bzw. Anschlingen) des Ureters genügt, um Reflexe auszulösen, welche die Diurese sowohl der zugehörigen wie zumeist auch der kontralateralen Niere beeinflussen. Die Eröffnung der Bauchhöhle oder selbst eine vorübergehende Darmvorlagerung an den mit Urethan narkotisierten Kaninchen bedingen, wenn überhaupt, nur eine kurzdauernde Diuresestörung im Gegensatz zu den langdauernden Diuresestörungen, die nach der Freilegung des Ureters zu beobachten sind.

2. Die Diureseänderungen bestehen in der zugehörigen Niere hauptsächlich in einer Hemmung der Harnausscheidung, die zuweilen bis zur völligen Anurie führen kann; seltener tritt eine Polyurie ein. Die Diurese der kontralateralen Niere wird reflektorisch in der Weise

geändert, daß wohl meist ebenfalls eine Sekretionshemmung einsetzt, die sogar bis zur reflektorischen Anurie führen kann, nicht selten aber auch eine Diuresesteigerung.

3. Die reflektorische Diuresebeeinflussung erfolgt auf beiden Seiten nicht immer gleichsinnig, da sich auf der einen Seite eine Anurie, auf der anderen gleichzeitig eine Polyurie entwickeln kann.

4. Es zeigte sich bei diesen Versuchen ähnlich wie bei früheren, daß nicht nur eine individuelle Verschiedenheit in der reflektorischen Erregbarkeit der einzelnen Tiere besteht, sondern zuweilen auch eine verschieden starke Ansprechbarkeit der beiden Seiten bei ein und demselben Tiere.

5. Bei einzelnen Versuchen konnten wir auch einen verschiedenen Effekt in der Änderung der Diurese erzielen, je nachdem in welcher Höhe die Reizung des Harnleiters vorgenommen wurde.

6. Die Reizungen am Harnleiter hatten keine dauernde Störung des Blutdrucks zur Folge, so daß diese reflektorisch hervorgerufenen Änderungen in der Diurese sich als vom Blutdruck unabhängig erwiesen.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau und der I. Medizinischen Klinik der Universität München. (Direktor: Prof. Dr. Stepp.)

Restkohlenstoffuntersuchungen des Blutes im Zustand der Sensibilisierung und im anaphylaktischen Shock.

Von

F. Diehl.

(*Eingegangen am 31. VIII. 1935.*)

Der experimentellen Eiweißanaphylaxie wird schon seit langem von klinischer Seite große Beachtung geschenkt, da sie die am klarsten übersehbare Untergruppe der Allergie (Kämmerer) ist und damit als Modell der Vorgänge bei den allergischen Krankheiten angesehen werden kann. Sie ist in vielerlei Hinsicht untersucht worden; neben dem pathologisch-physiologischen, dem anatomischen und dem serologischen Verhalten ist vor allem der Blutchemismus im engeren Sinne von jeher Gegenstand besonderen Interesses gewesen.

Im Rahmen der an unserer Klinik durchgeführten Restkohlenstoffuntersuchungen stellten wir uns die Aufgabe, sowohl im Stadium der experimentellen Sensibilisierung als auch im anaphylaktischen Shock selbst, im Blut das Verhalten des Restkohlenstoffs und einiger an ihm beteiligten bekannten Substanzen zu erforschen.

Der Restkohlenstoff umfaßt den Gesamtkohlenstoff des Blutes, der nicht auf Eiweiß und andere durch das Fällungsmittel (Phosphorwolframsäure) mitgerissene Stoffe entfällt, wie kolloidale Substanzen, höhermolekulare Fettsäuren, Cholesterin, Phosphatide usw. Seine Bestimmung, besonders in Verbindung mit quantitativer Erfassung der an ihm beteiligten Substanzen, erlaubt sicherlich tiefere Einblicke in den Intermediärstoffwechsel, als sie uns die Bestimmung des Reststickstoffs gewährt, der in diesem Zusammenhang in letzter Zeit wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen war.

Die Versuche wurden im Herbst 1932 und Winter 1932/33 an Hunden durchgeführt. Die Sensibilisierung erfolgte mit inaktiviertem Pferdeserum, von dem 1—3mal 7 ccm intravenös gegeben wurde. Alle Blutentnahmen erfolgten am ungefesselten, ruhig liegenden nüchternen Tier aus der Vene. Die Entnahmen zur Bestimmung der Veränderungen durch die Sensibilisierung geschahen nicht vor dem 24. Tag nach der Erstinjektion. Die Reinjektion zur Auslösung des anaphylaktischen Shocks erfolgte 30 Tage oder mehr nach der Erstinjektion; injiziert wurden 10 ccm Serum pro kg Körpergewicht. Im Shock wurde die Blutentnahme sofort nach Einsetzen der klinischen Erscheinungen begonnen. Die Stärke der klinischen Symptome des Shocks standen in keinem direkten Verhältnis zum Ausmaß der beobachteten Blutveränderungen, von einer Wiedergabe wird des-

halb abgesehen. Tiere, die sich vom Shock nicht rasch wieder erholten, wurden in Narkose getötet.

Der Restkohlenstoff wurde nach der Methode von Stepp und Sauer bestimmt. Der Mittelwert beim gesunden Menschen und beim Hunde beträgt nach Stepp 185 mg%; die gleichen Zahlen sind auch von Imhäuser, Spitz und K. Voit gefunden worden.

Die Ergebnisse der Restkohlenstoffbestimmungen sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Restkohlenstoff in mg% beim normalen Tier, auf der Höhe der Sensibilisierung und im anaphylaktischen Shock.

Versuch	Normal	Sensibilisiert	Im Shock	Erhöhung	
				durch Sensibilisierung	im Shock
1		185	226		41
2		199	326		127
3		206	286		80
4		241	270		29
6	179	219	311	40	92
7	185	207	309	22	102
8		205	306		101
9		196	263		67
10	173	199	255	26	56
11	180	240	310	60	70

Die von uns gefundenen Normalwerte, 173—185 mg%, stimmen gut mit den von Stepp und seinen Schülern gefundenen Zahlen überein. Durch die Sensibilisierung kommt es zu einem Anstieg des Restkohlenstoffs, der in zehn Versuchen 185—241 mg%, im Mittel 210 mg% beträgt. Während der Sensibilisierung steigt also der Restkohlenstoff gegenüber einem mittleren Normalwert von 185 mg% um 25 mg% an. In den vier Versuchen, in denen wir auch die Normalwerte bestimmten, beträgt der Anstieg 22—60 mg%, im Mittel 37 mg%. Im anaphylaktischen Shock erfährt der Restkohlenstoff eine weitere Steigerung, die gefundenen Werte betragen in zehn Versuchen 226—326 mg%, im Mittel 286 mg%. Gegenüber dem Zustand der Sensibilisierung errechnet sich die Erhöhung durch den Shock auf 29—127 mg%, im Mittel auf 76 mg%.

Es erhebt sich nun die Frage, ob es möglich ist, einzelne bekannte kohlenstoffhaltige Substanzen für die gefundenen Veränderungen verantwortlich zu machen, oder ob die Erhöhungen des Restkohlenstoffs dem vorläufig nicht näher charakterisierbaren unbekannten Rest zuzurechnen sind.

Bevor wir uns dieser Frage zuwenden, ist es nötig, die Verhältnisse im Normalzustande zu erörtern. Von den 185 mg% Restkohlenstoff entfallen auf:

1.	Glucose	40 mg% C
2.	Hydrolysierbare Substanz, als Glucose berechnet	32
3.	Milchsäure	4
4.	Amino-N	45
5.	Harnstoff-N	6
6.	Ges. Phenole	2
7.	Imidazolderivate	1
8.	Gesamtkreatinin	3
9.	Ameisensäure	1
10.	Adenosinphosphorsäure	7
11.	Diphosphorglycerinsäure	10
12.	P-haltige Substanz nach Roche	5
	Bekannter C	156 mg%

Diese Zahlen entstammen der Arbeit Imhäusers, lediglich die hydrolysierbare Substanz ist hier mit 32 mg% C höher eingesetzt, entsprechend dem gefundenen durchschnittlichen Wert von 80 mg% für die hydrolysierbare Substanz; die Harnsäure haben wir nicht in die Tabelle aufgenommen, da die Purine, wie wir uns auch jetzt wieder davon überzeugt haben, nur zum kleinen Teil in das Phosphorwolframsäurefiltrat übergehen. Für den Kohlenstoff des Aminosäurestickstoffs ist in Anlehnung an frühere Untersuchungen Stepps ein Mittelwert angenommen, der sich ergibt aus dem Kohlenstoffgehalt der Aminosäure mit dem kleinsten und größten C-Gerüst, also des Glykokolls und des Tryptophans. Wir sind uns dabei sehr wohl bewußt, daß diese Werte eher zu hoch als zu niedrig geschätzt sind.

Aus äußeren Gründen haben wir nur einen Teil der aufgeführten Fraktionen, die unter 1—7 angegebenen, bestimmen können. Gesamtkreatinin wurde nur gelegentlich, Adenosinphosphorsäure nur in Stichproben bestimmt. Acetonkörper (Methode van Slyke) waren weder im Blutfiltrat normaler Tiere, noch im Zustande der Sensibilisierung oder des Shocks nachweisbar.

Die Untersuchungen wurden jeweils in Doppelbestimmungen ausgeführt, und zwar: Blutzucker nach Hagedorn-Jensen, hydrolysierbare Substanz nach der von Imhäuser modifizierten Methode von Cammidge, Milchsäure nach Mendel-Goldscheider, Amino-N nach Folin, Harnstoff nach der Urease-Methode, Phenole nach Rakestraw, Imidazolderivate nach Koessler und Hanke, Gesamtkreatinin nach Folin, Adenosinphosphorsäure nach Rothmann bzw. nach Buell und Perkins.

Da wir die unter 8—12 aufgeführten Substanzen nicht immer, zum Teil überhaupt nicht bestimmen konnten, gilt für unsere Versuche im Normalzustand ein bekannter Restkohlenstoff von 130 mg% (Summe von 1—7). Im unbekannten Rest von 55 mg% sind also die 26 mg% C enthalten, die auf die Substanzen der Zeilen 8—12 entfallen.

Die Ergebnisse derjenigen Versuche, in denen in jedem Einzelfalle die ganzen Einzelfraktionen der Kolonnen 1—7 untersucht worden sind, bringt die Tabelle 2.

Tabelle 2. Aufteilung des Blut-Restkohlenstoffs beim normalen Tier, im Zustand der Sensibilisierung und im anaphylaktischen Shock.

Die in *Kursivschrift* gehaltenen Zahlen geben die jeweiligen C-Werte in mg% an.

Versuch:	1		2			3			4		6					7		
Alles in mg%	Sensibilisiert	im Shock	Sensibilisiert	Im 1. Shock	Im 2. Shock	Sensibilisiert	Im 1. Shock	Im 2. Shock	Sensibilisiert	Im Shock	Normal	Sensibilisiert	Im 1. Shock	6 Wochen nach 1. Shock *	Im 2. Shock	Normal	Sensibilisiert	Im Shock
Rest-C	185	226	199	326	279	206	286	260	241	270	179	219	311	195	313	185	207	309
Blutzucker	124	110	103	110	107	131	123	129	113	122	123	100	130	140	239	76	129	204
	50	*44*	*41*	*44*	*43*	*52*	*49*	*52*	*45*	*49*	*49*	*40*	*52*	*56*	*96*	*34*	*52*	*82*
Hydrolysierbare Substanz	110	31	156	132	52	93	89	79	167	84	78	62	110	79	20	110	44	56
	44	*12*	*62*	*53*	*21*	*37*	*36*	*32*	*67*	*34*	*31*	*25*	*44*	*32*	*8*	*44*	*18*	*22*
Milchsäure	13	29	10	25	55	31	53	46	29	63	24	45	71	18	28	17	20	27
	5	*12*	*4*	*10*	*22*	*12*	*21*	*18*	*12*	*25*	*10*	*18*	*28*	*7*	*11*	*7*	*8*	*11*
Amino-N	6,8	8,7	8,8	11,1	10,4	6,1	7,8	7,8	8,6	11,2	6,3	7,2	8,7	9,2	8,3	8,1	8,4	7,5
	38	*49*	*49*	*62*	*58*	*34*	*44*	*44*	*48*	*63*	*35*	*40*	*49*	*52*	*46*	*45*	*47*	*42*
Harnstoff-N	11,1		12,4	12,6	19,3	15,6	12,0	17,9	11,5	20,4	12,1	12,4	22,7	13,3	21,1	15,4	13,6	17,4
	5		*5*	*5*	*8*	*7*	*5*	*8*	*5*	*9*	*5*	*5*	*10*	*6*	*9*	*7*	*6*	*7*
Gesamtphenole	1,0		1,8	2,0	2,2	2,2	2,1	1,3	2,8	1,3	3,5	2,2	2,1		3,2	1,9		2,5
	1		*1*	*2*	*2*	*2*	*2*	*1*	*2*	*1*	*3*	*2*	*2*		*2*	*1*		*2*
Imidazolderivate	2,3	1,3	1,6	2,3	1,3	2,2	0,8	0,9	1,3	2,4	1,3	1,8	0,7	2,8	0,8	0,9	1,2	0,5
	1	*1*	*1*	*1*	*1*	*1*	*0*	*0*	*1*	*1*	*1*	*1*	*0*	*1*	*0*	*0*	*1*	*0*

Bevor wir uns den einzelnen Ergebnissen zuwenden, sollen die Anteile des bekannten und des unbekannten Restkohlenstoffs in diesen Versuchen besprochen werden. Aus den Zahlen der Tabelle 2 haben wir diese Werte berechnet und in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. Bekannter und unbekannter Restkohlenstoff in mg% im Stadium der Sensibilisierung und im anaphylaktischen Shock.

Versuch	Restkohlenstoff in mg%				Versuch	Restkohlenstoff in mg%			
	sensibilisiert		im Shock			sensibilisiert		im Shock	
	bekannt	unbekannt	bekannt	unbekannt		bekannt	unbekannt	bekannt	unbekannt
1	144	41	125	101	4	180	61	182	88
2a	173	26	177	149	6a	131	88	185	126
2b			155	124	6b	156	39	172	141
3a	145	61	157	129	7	133	74	166	143
3b			155	105					

Im Zustand der Sensibilisierung findet sich ein bekannter Restkohlenstoff von 131—180 mg%, im Durchschnitt 152 mg%. Die Werte liegen also durchschnittlich um 22 mg% höher als im Normalzustande. Zurückzuführen ist diese Erhöhung hauptsächlich auf die im Allgemeinen höheren Werte des Blutzuckers und des Aminostickstoffs. Der unbekannte Rest entspricht mit 26—88 mg%, im Durchschnitt 56 mg%, ziemlich genau dem unbekannten Rest des Normaltieres; mit dieser Feststellung ist keineswegs gesagt, daß dieser Gleichheit auch identische Zahlen der vorläufig noch unbekannten Einzelfraktionen entsprechen.

Während des anaphylaktischen Shocks sind die Werte des bekannten Restkohlenstoffs 125—185 mg%, im Mittel 164 mg%. Die Zahlen liegen also um ein weniges höher als die im Zustand der Sensibilisierung gefundenen. Hinter dieser nur unwesentlichen Änderung verbergen sich, wie die spätere nähere Betrachtung der Einzelfraktionen ergibt, zum Teil recht erhebliche Abweichungen einiger Substanzen. Dadurch, daß manche Stoffe im Shock erhöht, andere erniedrigt gefunden werden, resultiert nur eine geringe Änderung der Gesamtsumme, wie sie als leicht erhöhter Restkohlenstoff zum Ausdruck kommt. Der unbekannte Restkohlenstoff weist im anaphylaktischen Shock beträchtliche Werte auf, 88—149 mg%, im Mittel 127 mg%. Sie liegen um 27—125 mg%, im Mittel 71 mg%, höher als die entsprechenden Zahlen im Stadium der Sensibilisierung. Der hauptsächlichste Anteil der erheblichen Restkohlenstofferhöhung im anaphylaktischen Shock entfällt demnach auf den unbekannten Rest.

Wenn wir uns jetzt den zahlenmäßigen Veränderungen der Einzelfraktionen durch die Sensibilisierung und den anaphylaktischen Shock zuwenden, so ergeben sich nach den Befunden der Tabelle 2 und einigen anderen dort nicht aufgeführten Einzelversuchen die Werte der Tabelle 4.

Gegenüber dem Normalzustand findet man im Stadium der Sensibilisierung, soweit unsere wenigen Versuche eine Beurteilung zulassen, eine Erhöhung des Blutzuckers, eine Erniedrigung der hydrolysierbaren reduzierenden Substanz und eine leichte Erhöhung der Imidazolderivate

Gegenüber der Sensibilisierung haben wir im anaphylaktischen Shock den Blutzucker meist erhöht gefunden. Die hydrolysierbare Substanz war fast durchweg erniedrigt. Die Milchsäure zeigte stets einen Anstieg, der zum Teil beträchtliche Ausmaße erreichte. Aminostickstoff und Harnstoffstickstoff sind meist deutlich vermehrt. Imidazolderivate sind im Shock niedriger als im Zustand der Sensibilisierung. Uneinheitlich sind die Ergebnisse der Phenolbestimmungen. Ebenfalls schwankend waren die Ergebnisse der hier nicht aufgeführten Kreatinin- und Adenosinphosphorsäurebestimmungen.

Die erhobenen Befunde der Blutzuckererhöhung im Shock stimmen mit den bisher vorliegenden Untersuchungen (La Barre und Hartog u. a.) gut überein. Die hydrolysierbare Substanz, die in unseren Versuchen meist erniedrigt war, wurde von Okamoto erhöht gefunden. Die Erhöhung der Milchsäure wurde auch von Zunz und La Barre beim anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens im Beginn des hyperglykämischen Stadiums gefunden, später sank bei ihren Versuchen der Milchsäurespiegel ab. Die Erhöhung des Aminostickstoffs, die ebenfalls schon von anderen Autoren festgestellt worden ist (siehe bei Leschke) und die Vermehrung des Harnstoffstickstoffs entsprechen dem bekannten Befund der Gesamtstickstoffvermehrung im anaphylaktischen Shock.

Die starken Veränderungen von Blutzucker, hydrolysierbarer Substanz und Milchsäure scheinen dafür zu sprechen, daß beim anaphylaktischen Shock Änderungen im Kohlenhydratstoff-

Tabelle 4. Veränderungen der Einzelfraktionen in mg% durch die Sensibilisierung und durch den anaphylaktischen Shock.

Veränderungen in mg%	Durch Sensibilisierung				Im anaphylaktischen Shock									
Versuch:	6a	6b	7	10	1	2a	2b	3a	3b	4	6a	6b	7	8	9	10
Blutzucker	− 23	+ 17	+ 53	+ 12	− 14	+ 7	+ 4	− 8	− 2	+ 9	+ 30	+ 99	+ 75	− 16	+ 22	+ 23
Hydrolysierbare Substanz	− 16	+ 1	− 66	− 3	− 79	− 24	− 104	− 4	− 14	− 83	+ 48	− 59	+ 12	+ 38	− 9	− 25
Milchsäure	+ 21	− 6	+ 3		+ 16	+ 15	+ 45	+ 22	+ 15	+ 34	+ 26	+ 10	+ 7		+ 18	
Amino-N	+ 0,9	+ 2,9	+ 0,3		+ 1,9	+ 2,3	+ 1,6	+ 1,7	+ 1,7	+ 2,6	+ 1,5	− 0,9	− 0,9			+ 2,7
Harnstoff-N	+ 0,3	+ 1,2	+ 1,8			+ 0,2	+ 6,9	− 3,6	+ 2,3	+ 8,9	+ 10,3	+ 7,8	+ 3,8			
Gesamtphenole	− 1,3					+ 0,2	+ 0,4	− 0,1	− 1,9	− 1,5	− 0,1			+ 1,8		
Imidazolderivate	+ 0,5	+ 1,5	+ 0,3		− 1,0	+ 0,7	− 0,3	− 1,4	− 1,3	+ 1,1	− 1,1	− 2,0	− 0,7			

wechsel eine erhebliche Rolle spielen. Es bleibt zu untersuchen, ob die Veränderungen der hydrolysierbaren Substanz und der Milchsäure allen Shockformen in gleichem Maße eigentümlich sind, oder ob sie vorwiegend dort vorkommen, wo, wie beim Hunde, die Leber das Hauptshockorgan ist.

Die Milchsäureerhöhung im Shock, bei dem es bekanntlich zu einer starken Blutgerinnungshemmung kommt, scheint uns schwer vereinbar mit der Blutgerinnungstheorie von Stuber und Lang. Diese sagt aus, daß die Blutgerinnung eingeleitet wird durch die bei der Glykolyse entstehenden Säuren. Im anaphylaktischen Shock ist nun die wichtigste der bei der Glykolyse entstehenden Säuren, die Milchsäure, stark vermehrt bei gleichzeitig stark verminderter Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Wir sind zu der Folgerung geneigt, daß der von Stuber und Lang bei der Gerinnung stets gefundene Glucoseschwund bei gleichzeitiger Milchsäurevermehrung nicht Ursache, sondern Folge oder Begleiterscheinung der Gerinnung ist.

Von Interesse erscheinen uns die Veränderungen der Imidazolderivate, besonders im Hinblick darauf, daß das vielfach als Shockgift der Anaphylaxie angesprochene Histamin ein Imidazolderivat ist. Die hier chemisch erfaßten Veränderungen, Erhöhung der Imidazolderivate durch die Sensibilisierung und Verminderung im Shock, sind gleichsinnig mit den von Feldberg und Schilf festgestellten Schwankungen des Gehaltes an histaminartig wirkender Substanz der Lunge des normalen, des sensibilisierten und des anaphylaktischen Meerschweinchens. Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, daß die Imidazolderivate unserer Bestimmungen nur zu einem verschwindend kleinen Teil Histamin oder histaminartig wirkende Substanz enthalten können, die chemisch überhaupt nicht erfaßbar sind, so erscheint uns die Parallele trotzdem auffallend und der Erwähnung wert.

Die Art der Fragestellung unserer Arbeit mit der Notwendigkeit, im Einzelversuch eine größere Anzahl von verschiedenen Substanzen zu bestimmen, brachte den Nachteil, daß eine Verfolgung der Schwankungen im Ablauf des Shocks selbst nicht möglich war. Wenn wir hier die Ergebnisse in einem mehr oder weniger zufälligen Zeitpunkt des Shocks gewinnen mußten, so soll in späteren Untersuchungen den Schwankungen des Restkohlenstoffs und der einzelnen Fraktionen im Ablauf des Shocks und des Erholungsstadiums besondere Beachtung geschenkt werden. Wir versprechen uns von diesen Untersuchungen eine wertvolle Ergänzung unserer Ergebnisse.

Zusammenfassung.

Es wurde das Verhalten des Restkohlenstoffs des Blutes und einiger seiner kohlenstoffhaltigen Einzelfraktionen im Stadium der anaphylaktischen Sensibilisierung und im Shock selbst untersucht.

Gegenüber dem Zustande der Norm fanden sich im Stadium der Sensibilisierung stets deutliche Restkohlenstofferhöhungen, im anaphylak-

tischen Shock wurde gegenüber dem Zustand der Sensibilisierung eine weitere erhebliche Erhöhung der Restkohlenstoffwerte gefunden.

Durch Bestimmung derjenigen bekannten Einzelfraktionen, die den Hauptanteil des Restkohlenstoffs ausmachen, konnte der bekannte und der unbekannte Anteil des Restkohlenstoffs bei den untersuchten Zuständen ermittelt werden. Es zeigte sich, daß bei der Sensibilisierung die Erhöhung fast ganz auf den bekannten Anteil entfällt und der unbekannte Rest unverändert bleibt. Im anaphylaktischen Shock entfällt von der starken Restkohlenstofferhöhung nur ein geringer Teil auf den bekannten Kohlenstoff, der überwiegende Anteil der Erhöhung durch den Shock gehört dem unbekannten Rest an.

Die Untersuchung einiger Einzelfraktionen ergab im Stadium der Sensibilisierung eine Erhöhung des Blutzuckers, eine Erniedrigung der hydrolysierbaren reduzierenden Substanz und eine leichte Erhöhung der Imidazolderivate. Im anaphylaktischen Shock wurde der Blutzucker meist erhöht, die hydrolysierbare Substanz erniedrigt gefunden. Stets erhöht waren die Milchsäurewerte und der Aminostickstoff. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde auch eine Erhöhung des Harnstoffstickstoffs gefunden. Die Werte der Imidazolderivate waren im Shock meist niedriger als im Zustand der Sensibilisierung.

Die Shock-Veränderungen des Blutzuckers, der hydrolysierbaren Substanz und der Milchsäure machen es wahrscheinlich, daß beim anaphylaktischen Shock Änderungen des Kohlehydratstoffwechsels eine wichtige Rolle spielen.

Fräulein Dr. A. Spitz (Deutsche Universität Prag) hat großen Anteil an der Durchführung der Untersuchungen.

Literatur.

La Barre u. Hartog: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 470 (1930). — Imhäuser, K.: Z. ges. exper. Med. **82**, 552 (1931). — Okamoto, K.: Mitt. med. Akad. Kioto **6**, 939 (1932); Ref. Kongr. Zentralbl. **69**, 294 (1933). — Stepp, W.: Ergebn. Physiol. **19**, 291 (1921); Münch. med. Wschr. **28**, 771 (1919). — Stepp u. Sauer: Arch. klin. Med. **165**, 223 (1929) — Stuber, B.: Handb. allg. Hämatologie II/2, 1145. — Spitz, A.: Z. ges. exper. Med. **93**, 465, 473 (1934). — Voit, K.: Klin. Wschr. **13**, 1641 (1934). — Zunz, E. u. J. La Barre: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 121 (1924).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über die Beeinflussung der Temperatur-Regulierung durch Thyroxin.

IV. Mitteilung. Versuche an im Brustmark durchtrennten Meerschweinchen*.

Von

S. Glaubach und E. P. Pick.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. VIII. 1935.)

Die lebhafte Aussprache, welche in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre über die Art der Thyroxinwirkung stattgefunden hat** [1,2,3], veranlaßt uns schon vor längerer Zeit angestellte Versuche mitzuteilen, welche mit unserer in früheren Arbeiten [4] benutzten Methode — Abschwächung des Novocain-Temperatursturzes durch Thyroxinvorbehandlung — durchgeführt worden waren. Sie hatten den Zweck, unsere in vorhergehenden Mitteilungen erhobenen Befunde über die Mitbeteiligung des Zentralnervensystems bei der Schilddrüsenwirkung zu erweitern. Diese Methode hat den Vorteil, daß die durch das Schilddrüsenhormon gesetzte Reaktionsänderung nach einiger Zeit (10—14 Tage) abklingt, so daß an ein und demselben Tier wiederholt vergleichende Untersuchungen angestellt werden können; auf diese Weise werden individuelle Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Tiere ausgeschaltet. Die folgenden Versuche, welche im Februar, März und im September 1933 durchgeführt worden sind, sollten die Einwirkung der Thyroxinvorbehandlung auf den Novocain-Temperatursturz (N. T. St.) bei brustmarkdurchschnittenen Meerschweinchen dartun. Wir wählten diese Art der Schädigung der zentralen Wärmeregulation vorzüglich aus zwei Gründen. Erstens überleben solche Tiere längere Zeit, so daß an ein und demselben Tier der Einfluß des Thyroxins und Novocains vor und nach der Schädigung verglichen werden kann, und zweitens bleibt die sogenannte „chemische Regulation" möglichst vollständig erhalten. Denn nach den bisherigen Erfahrungen (Freund und Grafe [5]) wird bei der Brustmarkdurchschneidung die chemische Re-

---

* Ausgeführt mit den Mitteln der Seegen-Stiftung der Wiener Akademie der Wissenschaften. — ** Vgl. die Arbeiten von G. Mansfeld[1], B. v. Issekutz[2], Oberdisse u. Roda[3]; daselbst einschlägige Literatur.

[1] Mansfeld, G.: Klin. Wschr. **14**, 884 (1935). — [2] v. Issekutz, B.: Vortrag in der Wiener Biolog. Ges., gehalten am 29. IV. 1935. Erscheint in der Wien. klin. Wschr. — [3] Oberdisse, K. u. E. Roda: Arch. f. exper. Path. **178**, 253 (1935). — [4] Glaubach, S. u. E. P. Pick: Ebenda **162**, 537 (1931) und **162**, 551 (1931). — [5] Freund, H. u. Grafe: Ebenda **70**, 135 (1912); **93**, 285 (1922) und Pflügers Arch. **168**, 1 (1917).

gulation nicht gestört; erst die Durchtrennung der Vagus-Sympathicusfasern schaltet die chemische Regulation der Leber aus (Plaut[6]), während die quergestreifte Muskulatur nur dann der chemischen Wärmeregulation verlustig wird, wenn die Nerven, welche in der Adventitia der Muskelgefäße verlaufen, zerstört werden (Freund und Janssen[7]). Die Durchtrennung des Brustmarks bedeutet daher nur eine teilweise Störung der zentralen Wärmeregulation, nämlich jener, die einen Teil der Wärmeabgabe („physikalische Wärmeregulation") betrifft.

Die Versuche wurden an männlichen Meerschweinchen im Gewicht von 400—500 g angestellt. Alle Tiere wurden vor der Operation in der üblichen Weise in bezug auf den N. T. St. ausgewertet; 0,02 g Novocainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht in 2%iger Lösung subcutan dargereicht sind immer imstande, den typischen Temperatursturz hervorzurufen. Die Rückenmarkdurchschneidung erfolgte in Urethannarkose in der Höhe des 5.—8. Dorsalsegmentes; nach der Operation verblieben die Tiere 24 Stunden in der Wärme bei etwa 30° C, später dann bei Zimmertemperatur. Sie zeigten eine vollständige Lähmung der hinteren Extremitäten und mußten demgemäß sorgfältig gepflegt werden, insbesondere mußte auch ihre Blase zweimal täglich ausgedrückt werden. Auf diese Weise lassen sich die Tiere 3—5 Wochen und länger am Leben erhalten, während welcher Zeit sie durchaus normale Körpertemperatur aufweisen. 5—8 Tage nach der Operation konnten die Tiere wieder in den Versuch genommen und dem Novocain-Wärmesturz unterworfen werden. Erst nach Feststellung dieser Reaktion wurden sie mit Thyroxin vorbehandelt und dann einer neuerlichen Novocaineinwirkung ausgesetzt. Die Vorbehandlung mit Thyroxin erfolgte mittels subcutaner Injektion von 0,3 mg Thyroxin Roche* an drei aufeinanderfolgenden Tagen. In den meisten Fällen ließen wir nach Durchführung dieses Hauptversuches die Thyroxinwirkung abklingen, um nunmehr die von Thyroxin unbeeinflußte Reaktionsweise des Organismus zu bestimmen; erfahrungsgemäß ist die durch Thyroxinvorbehandlung gesetzte Abschwächung des N. T. St. im Verlauf von 10—12 Tagen geschwunden, so daß die Tiere wie vor der Thyroxinvorbehandlung ansprechen.

Besprechung der Ergebnisse.

Die in den vorliegenden Versuchen unternommene Analyse der Thyroxinwirkung benutzt ausschließlich die Beeinflussung des Wärmeregulationsvermögens als Reagens. Die Brustmarktiere sind, wie aus den Abb. 1—8 hervorgeht, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf die gleiche

* Für die freundliche Überlassung des Thyroxins sagen wir auch an dieser Stelle der Firma Hoffmann-La Roche unseren wärmsten Dank.

[6] Plaut, R.: Z. Biol. **76**, 183 (1922). — [7] Freund, H. u. S. Janssen: Pflügers Arch. **200**, 96 (1923).

Novocaindosis, auf welche sie vor der Brustmarkdurchschneidung mit einer Temperatursenkung geantwortet haben, einen tieferen und länger

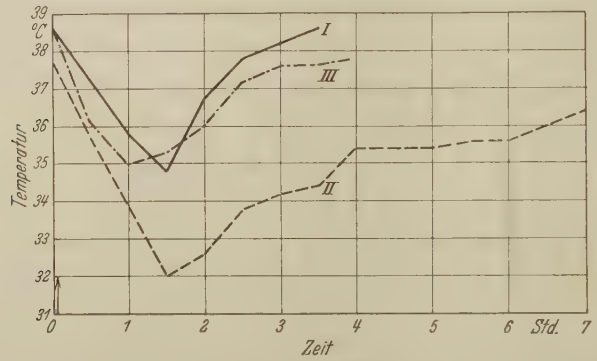


Abb. 1. Tier Nr. 35. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchtrennung. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung; Kurve II — — — 9 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III — - - - — 15 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt.

andauernden Temperatursturz aufweisen als in der Norm, trotzdem in beiden Fällen die Ausgangstemperatur der Tiere gleich ist. Es ist daher beim Brustmarktier zweifellos die zentrale Wärmeregulation schwer geschädigt, wiewohl die im Brustmark durchschnittenen Tiere, wenn sie nicht irgendwie stärker beansprucht werden, ihre Temperatur wie normale Tiere regeln. Ist es doch aus den älteren Untersuchungen von Freund und Grafe[5], sowie aus den neueren von Oberdisse[8] bekannt, daß Brustmarktiere den teilweisen Ausfall ihrer physikalischen Regulation durch Erhöhung des Grundumsatzes, also mittels ihrer chemischen Regulation ausgleichen; überdies stellt sich nach Ablauf einiger Tage auch bei den Brustmarktieren der Tonus der Gefäßmuskulatur wieder so weit her, daß der durch Gefäßkollaps bedingte Wärmeverlust wettgemacht ist. Außer-

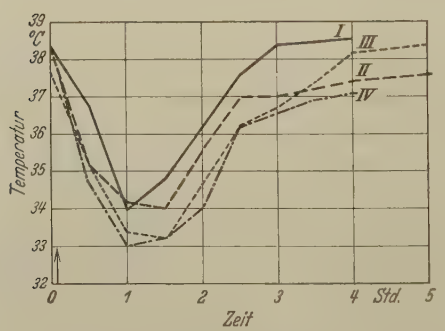


Abb. 2. Tier Nr. 81. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchschneidung. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung; Kurve II — — — 7 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III - - - - - - 17 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve IV — - - - — 23 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage vorher thyroxinisiert.

[8] Oberdisse, K.: Arch. f. exper. Path. **162**, 150 (1931).

dem hat Popoff[9] nachgewiesen, daß selbst nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Höhe des 5.—6. Halswirbels, sowie des Vago-Sympathicus in der Höhe des Schildknorpels an Hunden wenige Tage nach Überwindung des Operationsshocks die meisten vegetativen Funktionen, unter anderem auch die Wärmeregulation, sich infolge des Eingreifens des funktionell unversehrten peripheren Nerven- und Ganglienetzes wieder herstellen. Aus allen diesen Beobachtungen folgt, daß der peripher-nervöse Apparat für die vegetativen Funktionen im allgemeinen und für die Wärmeregulation im besonderen genügt, wenn die Tiere nicht durch äußere Einflüsse stärkeren Gleichgewichtsstörungen ausgesetzt werden. Erst bei größeren Anforderungen an die Wärmeregulation wird die durch Brustmarkdurchschneidung gesetzte Störung sichtbar, wie dies z. B. in unserem Falle die durch Novocain-Injektion erzeugte stärker und länger anhaltende Temperatursenkung zeigt. Es wäre naheliegend gewesen, die Ursache des Versagens in diesen Fällen in der gelähmten und völlig atrophischen Muskelmasse der Hüften und der unteren Extremitäten zu suchen. Indes haben Kontrollversuche mit Durchschneidung der Ischiadici bei ihrem Austritt aus dem

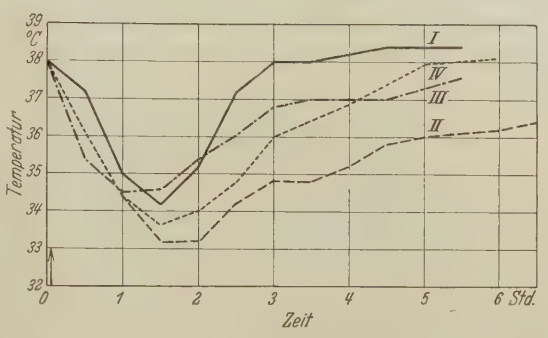


Abb. 3. Tier Nr. 44. Einfluß 3tägiger Thyroxinvorbehandlung auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchschneidung. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung; Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III — — — — 8 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ nach weiteren 10 Tagen.

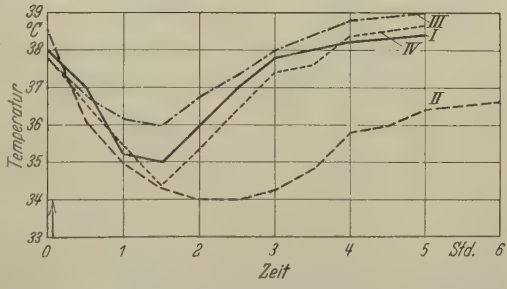


Abb. 4. Tier Nr. 31. Einfluß 3tägiger Thyroxinvorbehandlung auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchtrennung. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchschneidung; Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchschneidung; Kurve III — — — — 8 Tage nach Brustmarkdurchschneidung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ nach weiteren 10 Tagen.

[9] Popoff, N. F.: Pflügers Arch. **234**, 137 (1934). Vgl. auch die jüngst erschienene Arbeit von R. Thauer [Pflügers Arch **236**, 102 (1935)] über Wärmeregulation nach operativen Eingriffen am Nervensystem.

Foramen infrapiriforme sowie mit Durchtrennung der Nervi femorales unter dem Ligamentum Poupartii, die zu einer völligen Lähmung mit nachfolgender Atrophie der Hüfte und der hinteren Extremität führen, ergeben, daß diese Eingriffe auf den N. T. St. ohne Einfluß sind (siehe

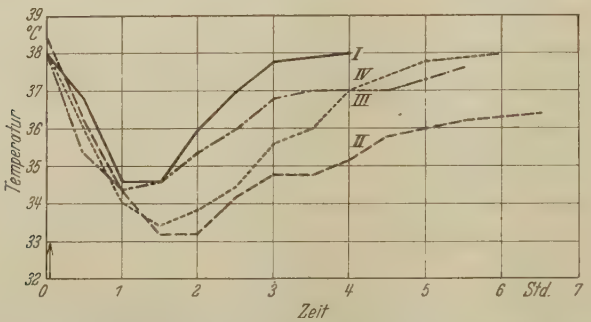


Abb. 5. Tier Nr. 30. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchtrennung. Bei ↟ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung; Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III – – – – 8 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ nach weiteren 10 Tagen.

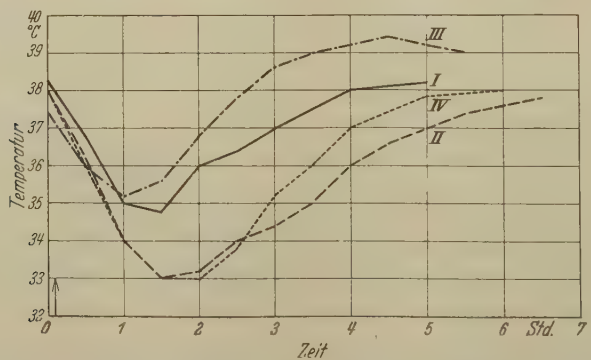


Abb. 6. Tier Nr. 32. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchtrennung. Bei ↟ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung; Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III – – – 8 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ nach weiteren 10 Tagen.

Abb. 9). Diese Versuche stehen in Übereinstimmung mit jenen von Sinelnikov[10], der feststellen konnte, daß nach Durchtrennung der Plexus brachiales und des Lumbalmarks, wo also fast die gesamte Körpermuskulatur motorisch ausgeschaltet war, die Wärmeregulation nicht gestört war.

Unsere weiteren Versuche galten der eingangs gestellten Frage, inwieweit Brustmarktiere nach Vorbehandlung mit Thyroxin den N. T. St. aus-

[10] Sinelnikov: Pflügers Arch. 1910.

gleichen. Es zeigte sich, daß die Vorbehandlung mit Thyroxin den N. T. St. nur bis zu einem gewissen Grade aufzuhalten vermag, während der N. T. St. bei normalen Tieren durch Thyroxinvorbehandlung vollständig oder nahezu vollständig ausgeglichen wird (siehe Abb. 10). Der unvollständige Temperaturausgleich der Thyroxin-Brustmarktiere

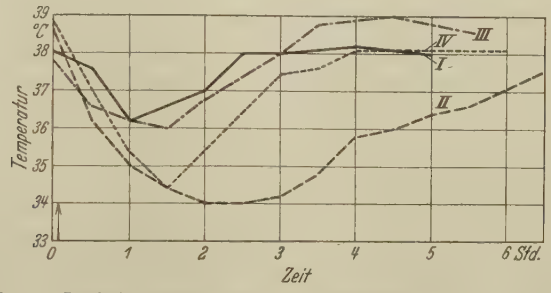


Abb. 7. Tier Nr. 25. Einfluß 3tägiger Thyroxinvorbehandlung auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchschneidung. Bei ↑ Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchschneidung; Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchschneidung; Kurve III – – – – – 8 Tage nach Brustmarkdurchschneidung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ 10 Tage nach der Thyroxinisierung.

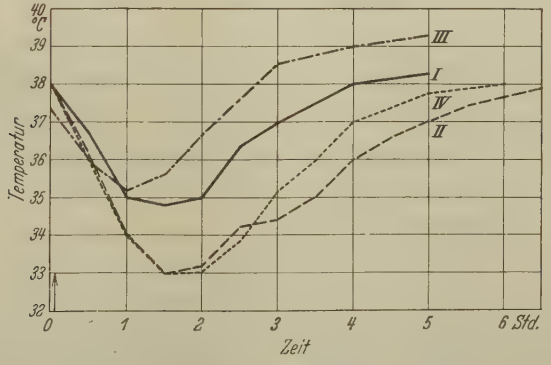


Abb. 8. Tier Nr. 87. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Brustmarkdurchtrennung. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Brustmarkdurchtrennung: Kurve II — — — 3 Tage nach Brustmarkdurchtrennung; Kurve III – – – – – 8 Tage nach Brustmarkdurchtrennung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV ------ nach weiteren 10 Tagen.

erfolgt ungefähr nur zu jener Höhe, welche in der Regel dem durch Novocain gesetzten Temperaturtiefpunkt vor der Brustmarkdurchschneidung beim unvorbehandelten normalen Tiere entspricht. Wie schon oben ausgeführt wurde, konnte der tiefere N. T. St. bei unvorbehandelten Brustmarktieren nicht mit dem Ausfall der großen Muskelmassen an Hüften und unteren Extremitäten infolge Atrophie erklärt werden. Ebensowenig kann für den mangelhaften Ausgleich des N. T. St. nach Thyroxinvorbehandlung der Brustmarktiere der Wegfall dieser Muskelmassen verantwortlich gemacht werden. Denn, wie aus Abb. 9 (siehe S. 684) hervor-

geht, reagieren Tiere mit durchschnittenen Nn. ischiadici und femorales nach Thyroxinisierung wie normale Tiere. Wir wissen ferner aus Versuchen von Oberdisse[8] sowie von Riml und Wolff[11], daß auch bei Rückenmarkdurchschneidung nach Thyroxindarreichung eine Grundumsatzsteigerung wie in der Norm erfolgt. Um so auffälliger ist es aber, daß die Brustmarktiere in unseren Versuchen bei der Thyroxinvorbehandlung den N. T. St. nicht in dem Maße ausgleichen wie vor der Durchschneidung, zumal, wie eingangs ausgeführt wurde, die Brustmarkdurchschneidung die chemische Wärmeregulation intakt lassen soll. Diese Erscheinung spricht dafür,

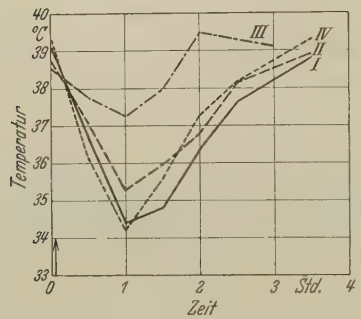


Abb. 9. Tier Nr. 4. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. nach Durchtrennung der Nn. ischiadici und femorales. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor der Nervendurchschneidung; Kurve II — — — 12 Tage nach der Nervendurchschneidung: Kurve III — - — - — 20 Tage nach der Nervendurchschneidung, 3 Tage mit Thyroxin vorbehandelt; Kurve IV - - - - - nach weiteren 10 Tagen.

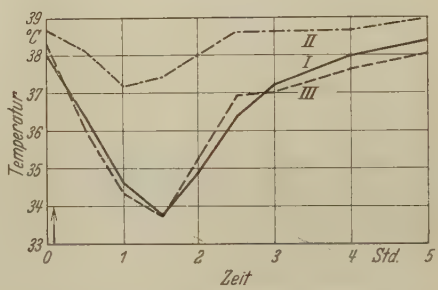


Abb. 10. Tier Nr. 40. Einfluß 3tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin auf den N. T. St. bei einem normalen Meerschweinchen. Bei ↑ s.c. Injektion von 0,02 g Novokainhydrochlorid pro 100 g Körpergewicht. Kurve I ——— vor Thyroxinvorbehandlung; Kurve II — - — - — nach Thyroxinvorbehandlung; Kurve III — — — nach weiteren 10 Tagen.

daß die chemische Wärmeregulation der Brustmarktiere wohl ausreicht, den Bedürfnissen des Organismus in der Ruhe und unter physiologischen Bedingungen zu genügen — sogar die Halsmarktiere Popoffs haben einige Tage nach der Operation eine normale Wärmeregulierung gezeigt —, daß sie aber, worauf eingangs hingewiesen wurde, bei tiefergreifenden Störungen, wie z. B. beim N. T. St., die vollkommene Aufrechterhaltung des Wärmehaushalts nicht mehr zu gewährleisten vermag. Die Tatsache des mangelhaften Ausgleichs des N. T. St. nach Thyroxinvorbehandlung unserer Brustmarktiere kann unseres Erachtens nur auf den Wegfall zentraler Einflüsse zurückgeführt werden. Trotz gesteigerter allgemeiner Zelloxydation, wie sie nach längerer Thyroxinvorbehandlung übereinstimmend nachgewiesen ist und sogar an völlig enervierten Organen (Oberdisse und Roda) besteht, können diese übererregten „angeheizten" peripheren Organsysteme ihre wärmeausgleichende Aufgabe nicht restlos

[11] Riml u. Wolff: Arch. f. exper. Path. **157**, 178 (1930).

erfüllen, wenn die zentrale Regulation sich infolge der Brustmarkdurchschneidung nicht auswirken kann; dabei kommt schon der Ausschaltung von Bahnen, die für die Wärmeregulation in der Ruhe entbehrlich sind, bei stärkerer Beanspruchung eine entscheidende Bedeutung zu. Aus den vorliegenden Beobachtungen müssen wir daher schließen, daß zweifellos an der Auslösung der durch Thyroxin angefachten chemischen Prozesse neben direkten peripheren Zellwirkungen das zentrale Nervensystem einen wichtigen Anteil nimmt. Es mag vorläufig noch offen bleiben, ob die zentralen Impulse, welche die chemische Wärmeregulation beeinflussen, durch direkte zentrale Thyroxinerregung ausgelöst werden oder ob sie nur notwendig sind, um eine volle Thyroxinwirkung in den wärmebildenden Organen zu gewährleisten. Schon unsere früheren Versuche, die eine Steigerung des β-Tetrahydro- und Cocainfiebers, sowie eine Abschwächung des Luminal-Temperatursturzes und des Temperaturkollapses bei Mittelhirntieren durch Thyroxinvorbehandlung ergaben, weisen dahin, daß der in den vorliegenden Versuchen aufgezeigte Anteil des Zentralnervensystems an der Wärmeregulation mindestens zu einem Teil durch die Schilddrüse direkt angeregt bzw. gesteuert wird; in Übereinstimmung damit stehen auch die Ergebnisse der neueren Thyroxinversuche von v. Issekutz[2] an rückenmarkdurchschnittenen Katzen. Unsere Befunde erinnern übrigens an die älteren Beobachtungen von L. Adler[12] an winterschlafenden Igeln, deren Zentralnervensystem ausgeschaltet war; obgleich Adler mit Schilddrüsenextrakten die tiefe Winterschlaftemperatur dieser Tiere innerhalb weniger Stunden beträchtlich zu erhöhen vermochte, gelang es ihm dennoch niemals, ihre Temperatur so zu steigern wie bei Tieren mit intakter zentraler Wärmeregulierung.

Schlußsätze.

1. Meerschweinchen, die in der Höhe des 5.—8. Brustmarksegmentes durchtrennt sind und bei Zimmertemperatur gehalten werden, zeigen nach anfänglicher Shocktemperatur eine normale Körpertemperatur. Bei solchen Tieren bewirkt Novocain (subcutan injiziert) einen tieferen und länger anhaltenden Temperatursturz als bei normalen.

2. Thyroxinvorbehandlung solcher Tiere vermag diesen N. T. St. im Gegensatz zu normalen Tieren nur unvollständig auszugleichen; denn trotz Thyroxinvorbehandlung sinkt die Temperatur solcher Tiere nach der Novocain-Injektion etwa in jenem Ausmaße wie bei Tieren mit intaktem Rückenmark und ohne Thyroxinvorbehandlung.

3. Ausschaltung der Hüft- und Extremitätenmuskulatur nach Durchschneidung der Nn. ischiadici und femorales bewirkt keinen tieferen N. T. St. als bei normalen Tieren; Thyroxinvorbehandlung hebt bei diesen Tieren den N. T. St. in demselben Maße auf wie bei normalen Tieren.

[12] Adler, L.: Arch. f. exper. Path. **87**, 406 (1920).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Akademie zu Keijo.

Über die Veränderungen der Elektrophänomene vom Sehnerven am santonisierten Kaninchen.

Von

Prof. Dr. **Bun-ichi Hasama.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. VII. 1935.)

Bei Aufnahme von Santonin in größerer Dosis zwecks Wurmabtreibung erfährt man bekanntlich manchmal als Nebenwirkung Chromatopsie, besonders anfänglich Violettsehen und daran anschließend Gelbsehen. Die Ursache dieser Erscheinung hat man bisher einer abnormen anfänglichen Erregung und darauffolgenden Lähmung der violettempfindenden Netzhautelemente durch das Santonin zuschreiben wollen, wofür aber jeder Beweis fehlt. Die Einwirkung von Pharmaca auf die Gesichtsempfindung ist bisher noch wenig untersucht worden, wohl aus dem Grunde, weil die objektive Feststellung der Gesichtsempfindung methodologisch schwierig ist. Dies ließe sich vielleicht überwinden durch Abspiegelung der Bioaktionsströme des Sehnerven. Nimmt man an, daß Santonin die peripheren Gesichtsorgane, wie z. B. die Netzhaut, erregend angreift, so könnte man theoretisch bei Anwendung dieses Mittels sowohl ohne Gesichtsreize als auch bei Belichtung des Auges quantitativ oder qualitativ gegen die Norm veränderte Aktionsströme vom Sehnerven ableiten und saitengalvanometrisch als Kurve abspiegeln, die auf der, infolge der Santoninwirkung von der Netzhaut aus corticopetal fortgeleiteten, abnormen Erregung des Sehnerven beruhen. Bei vorliegender Arbeit möchte ich einerseits objektiv untersuchen, wie die Funktionen des Sehnerven sich bei Gesichtsempfindungen in bioelektrischer Hinsicht verhalten, ob und wie Santonin auf die Netzhaut wirkt und welche elektrischen Vorgänge dabei am Sehnerven stattfinden. Andererseits bedeutet diese Studie den ersten Schritt in einem neuen Forschungsgebiet, nämlich der objektiven Beobachtung der Wirkung von Pharmaca auf die Gesichtsempfindung.

Hinsichtlich der Elektrophänomene bei Applikation von Licht hat Piper[1] von der Netzhaut Aktionsströme abgeleitet, niemand aber bisher vom Sehnerven. Ferner fehlen meines Wissens noch völlig die Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Elektrophänomene am peripheren Gesichtsorgan.

Methodik.

Am seitlichen Teil des Kopfes des Versuchstieres, eines Kaninchens, wurde bei Bauchlage Hautschnitt ausgeführt, um den Schädelknochen freizulegen. Störende Muskeln wurden reseziert und der Laterobasalteil des Schädelknochens entfernt.

[1] Piper, H.: Arch. f. Physiol., Suppl., 461 (1910).

Nach Resektion der Dura wurde die eine Großhirnhemisphäre freigelegt. Dann wurde bei Rückenlage die eine Großhirnhemisphäre nach außen und unten weggedrückt, um das tief an der Hirnbasis gelegene Chiasma opticum zugänglich zu machen. Dabei wurden natürlich die Arterien dort behutsam geschont. Die Ableitung von Aktionsströmen geschah mit den üblichen unpolarisierbaren Zn-Zn SO_4-Tonelektroden, in deren Tonklumpen je ein mit Ringerlösung befeuchtetes Seidenfädchen eingeknetet war. Die indifferente Elektrode wurde an die Hornhaut des unbeleuchteten Auges angelegt und die differente Elektrode an den mit dem belichteten Auge gleichseitigen Nervus opticus, etwas zentrifugal vom Chiasma opticum. Um die Spitze des Seidenfädchens beliebig richten zu können und dadurch eine Ableitung der Aktionsströme vom tiefgelegenen N. opticus zu ermöglichen, wurde ein feines, biegsames Bambusstäbchen längs dem Seidenfädchen in den Tonklumpen der differenten Elektrode eingeknetet und Seidenfädchen und Bambusstäbchen wurden mit Ausnahme der Spitze des Fädchens mit einem feinen, in Ringerlösung getränkten Seidenfädchen umwickelt. Die Ströme wurden zu einem Saitengalvanometer (Cambridge-Modell) abgeleitet, in welches eine Saite aus Platin eingespannt war. Die Elektroden wurden mit dem Galvanometer so verbunden, daß das elektronegative Verhältnis des N. opticus gegenüber der Hornhaut einen Saitenausschlag nach oben (positiv) von der Grundlinie ergab. Die Spannung der Saite (Eigenwiderstand rund 4600 Ω) war derart, daß das Projektionsbild der Saite bei Durchleitung von 1 Millivolt mit Einschaltung der Elektroden und des Versuchstieres in den Stromkreis, bei 1000facher optischer Vergrößerung und etwa 1 m Registrierabstand 2 cm Ausschlag gab. Die Ausschläge der Saite wurden photographisch auf einer automatisch in der Kamera niedergleitenden Platte registriert. Die Zeitaufzeichnung geschah mittels Jaquetscher Uhr. Die Reizmarkierung geschah, wie in einer[2] meiner früheren Arbeiten, folgendermaßen: beim Reizansatz und -abzug wurde eine feine Nadel mit der Hand vor die Kameralinse gehalten und sofort wieder weggezogen, wodurch ihr Schatten am Rande der Platte registriert wurde; der Moment des Reizansatzes und -abzugs ist daher nicht als absolut genaue Angabe zu betrachten. An dargestellten Ausschnitten ist überall der Rand, wo der Nadelschatten als Reizmarkierung registriert ist, zur Raumersparnis abgeschnitten. Aber auf dem Elektrogramm wurden genau entsprechend der Lage des Nadelschattens die Zeichen $\downarrow_1$ und $\downarrow_2$ eingezeichnet. Das Versuchstier wurde in einen Raum gebracht, an dessen Wand eine elektrische Lampe angebracht war, so daß diese dem einen Auge direkt gegenüberstand. Durch Öffnung einer Seitenwand konnte die Lichtstärke reguliert werden. Zur Belichtung des Auges wurde eine elektrische Lampe von 100 Kerzenstärke benutzt, wobei das andere Auge mit einem Schirm bedeckt war, so daß möglichst wenig Licht auf dasselbe fiel. Das Licht der Lampe wurde mit einer Linse in das Auge konzentriert. Das zu belichtende Auge wurde durch Atropineinträufelung maximal mydriatisch gemacht. Santonin (0,1—0,3 g pro kg Körpergewicht) als Emulsion mit Gummi arabicum wurde dem verhungerten Kaninchen mittels Schlundsonde per os gegeben. Narkose wurde vermieden.

Versuchsergebnisse.

1. Bei Helladaptation am normalen Kaninchen.

Während des Aufenthalts des Kaninchens in einem durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum konnte man am N. opticus schwache, langsame, unregelmäßige, bisweilen allerdings auch keinerlei Stromschwankungen — spontane Entladungen — beobachten. Dies ist meines

[2] Hasama, B.: Pflügers Arch. **236**, 36 (1935).

Erachtens nichts anderes als das elektromotorische Zeichen einer bei Helladaptation von der Netzhaut her fortgeleiteten Erregung des N. opticus, die infolge von Helladaptation in der Netzhaut spontan stattfinden dürfte. Bei Belichtung des Auges mit einer elektrischen Lampe wurde am N. opticus ein elektrischer Prozeß ausgelöst, der einen Aktionsstrom gab. Dieser wuchs nach einer Latenz als positive Schwankung – N. opticus wurde elektronegativ gegenüber Hornhaut — zuerst langsam nach oben an, um dann seinen Maximalwert zu erreichen (Ansatzwirkung). Der so erreichte Maximalwert verharrte während der Fortdauer des Lichtreizes fast konstant, sank aber einige Zeit nach dem Abzug des Reizes allmählich in sanftem Gefälle zum Anfangsniveau zurück; es blieb also hierbei noch nach Abzug des Lichtreizes das gesteigerte negative Potential eine Weile erhöht, ohne

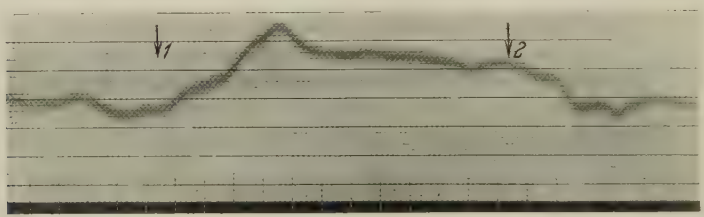


Abb. 1. Elektroopticogramm am normalen Kaninchen in einem durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum. Bei $\downarrow_1$ wird das Auge mit einer elektrischen Lampe von 100 Kerzenstärke beleuchtet und bei $\downarrow_2$ hört die Beleuchtung auf. Zeitmarken 1 Sek.

unmittelbar auf diesen Abzug zu reagieren. Manchmal sank die Kurve des Aktionsstroms noch während der Belichtung nach Erreichung ihres Gipfels wieder ab, doch nicht bis zum Anfangsniveau, sondern nur bis $^1/_2$ oder $^1/_3$ des angewachsenen Wertes (Abb. 1). Das herabgesetzte, aber noch immer etwas gesteigerte negative Potential blieb noch einige Zeit nach dem Abzug des Reizes bestehen, um dann erst allmählich abzufallen. Es gab aber auch Fälle, wo ein abfallender oder schon bis zum Anfangsniveau abgefallener Aktionsstrom nach dem Auslöschen wieder eine Erhebung erfuhr (Abzugswirkung). Eine kurze negative Schwankung konnte außerdem der erwähnten positiven Schwankung vorausgehen.

Zunächst muß man einmal die Veränderungen der Elektrophänomene am N. opticus, deren Aufzeichnung ich als „Elektroopticogramm" bezeichnen möchte, kritisch betrachten und erklären. Es scheint sonderbar, daß der Aktionsstrom nicht sofort nach Belichtung des Auges seinen Höhepunkt erreicht, sondern erst während der Belichtung langsam anwächst. Dies steht in Widerspruch mit unserer subjektiven Erfahrung der Gesichtsempfindung, daß man nämlich nach Ansatz des Lichtreizes bei schwacher Erleuchtung fast mit einem Schlage die Gegenstände ganz genau sehen kann, d. h. ohne daß die Sehschärfe sich erst allmählich steigert, was höchstwahrscheinlich beim Kaninchen der Fall ist. Es liegt also die Annahme nahe, daß der Aktionsstrom nicht ganz auf dieselbe

Weise wie der Erregungsvorgang in Gang gesetzt wird, oder anders ausgedrückt, daß die beiden nicht parallel verlaufen, obgleich auch der Aktionsstrom als eine Begleiterscheinung der Organtätigkeit betrachtet werden muß. Andererseits ist die Möglichkeit denkbar, daß es sich um Interferenz zweier Aktionsströme handelt. Von diesen würde der erste, wenn er allein abliefe, nach Belichtung zuerst schnell nach oben einen positiven Ausschlag geben, um dann aber während der Belichtung konstant zu bleiben. Hierzu käme die Interferenz des zweiten Aktionsstroms, der, wenn er allein abliefe, nach Ansatz der Belichtung als negative Schwankung nach unten zuerst schnell absänke, um dann aber während der Dauer der Belichtung allmählich zum Anfangsniveau zurückzukehren. Wenn man die zwei Kurven hypothetischer Aktionsströme algebraisch summiert, so erhält man eine Kurve, die mit der Kurve des tatsächlich abgeleiteten Stromes fast gleich verläuft. Nach dieser Hypothese ist die bisweilen auftretende anfängliche negative Schwankung nichts anderes als das zeitweilige Überwiegen des zweiten Aktionsstromes gegenüber dem ersten. Zur Erklärung der Elektrophänomene an der Netzhaut hat Piper[3] übrigens eine ähnliche Hypothese im Sinne der algebraischen Summation zweier oder dreier Aktionsströme in verschiedener Richtung mit verschiedener Latenz und Intensität angenommen.

Eine weitere Frage ist, warum der angewachsene Aktionsstrom noch während der Fortdauer der Belichtung allmählich abzusinken beginnt. Wird die Sehschärfe bei Dauer des Lichtreizes allmählich schwächer, um gleich Null zu werden, wenn das gesteigerte negative Potential das Anfangsniveau erreicht? Diese Annahme spricht gegen unsere subjektive Empfindung, daß während des konstanten Lichtreizes die Sehschärfe auch konstant bleibt. Die Frage, ob während der Zeit, in der der Aktionsstrom allmählich absinkt, das Kaninchen auch allmählich die Sehkraft verliert, kann man ohne weiteres entscheiden. Es ist anzunehmen, daß der Aktionsstrom nur bei einem Reizintensitätsgefälle auftritt und bei Gewöhnung an Lichtreiz abnimmt, wobei das negative Potential meist zum Anfangsniveau zurückkehrt, manchmal aber in etwas gesteigertem Wert verharrt. Dieses Absinken des gesteigerten Wertes steht gewissermaßen mit der Erschöpfung des peripheren Gesichtsorgans in Beziehung. Daß einige Zeit nach Abzug des Lichtreizes der Aktionsstrom noch andauert und mitunter noch einmal als positive Schwankung aufsteigt, entspricht genau unserer Erfahrung, daß nach Abzug des Lichtreizes die Gesichtsempfindung einige Zeit fortdauert (Nachbild).

Wie oben erwähnt, sind die Elektrophänomene am N. opticus während der Belichtung von stetigem, nicht schwankendem Charakter. In dieser Beziehung stimmen sie im wesentlichen mit dem Netzhautaktionsstrom von Piper überein, der jedoch komplizierter ist als der Optikusaktionsstrom.

[3] Piper, H.: Arch. f. Physiol., Suppl., 461 (1910).

Im Gegensatz dazu ist der Aktionsstrom an der Sehsphäre nach M. H. Fischer[4] nicht stetig, sondern zeigt unrhythmische Schwankungen. Nach meinen früheren Versuchen[5,6] sind die Elektrophänomene an Geruchs- sowie an der Geschmackssphäre ebenfalls unrhythmisch schwankend. Auf Grund der schwankenden Elektrophänomene an der Sehsphäre muß man annehmen, daß die am N. opticus beobachteten Elektrophänomene im zentralen Gesichtsfeld nicht in ihrer ursprünglichen Form wiedergespiegelt werden. Wie kann man dies erklären? Bekanntlich stehen die an der Sehfunktion teilnehmenden zentralen Nervenzellen nicht miteinander in direkter protoplasmatischer Kontinuität: sie bilden nicht ein echtes Netzwerk. Mehrere nervöse Einheiten — Neurone — sind vielmehr, obgleich in funktioneller Kontinuität befindlich, morphologisch voneinander getrennt. Der Prozeß der Überleitung der Erregung von einem Neuron zum anderen — ebenso wie z. B. die Transformation elektrischer Ströme, oder die Umleitung eines Telegramms in einem Telegraphenamt — steht wahrscheinlich mit dem Eintritt der Schwankung der Elektrophänomene in der Sehsphäre in gewisser Beziehung; bei Überleitung der Erregung findet vielleicht infolge von asynchroner und unregelmäßiger Aktion der Nervenzellen an den Zellenstationen eine gewisse partielle Verzögerung und Disharmonie der Fortleitung der Erregung statt, was eine der Ursachen der Oszillation der Elektrophänomene sein dürfte. Die Fasern des N. opticus sind im ganzen Verlauf in direkter protoplasmatischer Kontinuität; also wird die Erregung dort synchron und nicht dissoziiert fortgeleitet, wodurch die stetige, nicht schwankende Natur des Elektrogramms erzielt wird. Bekanntlich ist die Konstitution der Netzhaut ziemlich kompliziert und enthält nervöses Gewebe. Die am Sehakt beteiligten Zellen sind ebenso wie im Zentralnervensystem nicht in direkter morphologischer, sondern nur in funktioneller Kontinuität verbunden. Die lichtempfindlichen Sehzellen mit ihren Stäbchen und Zapfen geben ihre Impulse durch die bipolaren Zellen an die retinalen Ganglienzellen. Dieser komplizierte Bau der Netzhaut dürfte der Grund sein, daß der Verlauf der Elektrophänomene in ihr ebenfalls komplizierter ist als am N. opticus.

2. Bei Dunkeladaptation am normalen Kaninchen.

Wenn man den oben erwähnten durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum des Versuchstieres plötzlich verdunkelte und ihn dann in diesem Zustande ließ, so stiegen die spontanen Potentialschwankungen eine Weile leicht an, aber früher oder später fielen sie bis zum Anfangsniveau zurück, worauf nur leichte Schwankungen auftraten, die mitunter völlig fehlen konnten. Wenn man aber umgekehrt den dunklen Raum

[4] Fischer, M. H.: Pflügers Arch. **230**, 161 (1932); **233**, 738 (1934). — [5] Hasama, B.: Ebenda **234**, 748 (1934). — [6] Hasama, B.: Ebenda **236**, 36 (1935).

plötzlich durch schwaches indirektes Tageslicht wieder erhellte, so trat zuerst eine Steigerung des negativen Potentials auf, die aber dann allmählich bis zur Initiallinie zurückkehrte, darauf folgten jedoch lange anhaltende, spontane Entladungen.

Sofort nach Belichtung des dunkeladaptierten Auges mit einer elektrischen Lampe stieg das negative Potential allmählich, und zwar stetig (Ansatzwirkung), während der Fortdauer der Belichtung verharrte das gesteigerte negative Potential entweder beständig oder aber es fiel später allmählich wieder ab, meist bis zum Anfangsniveau. Wenn die Belichtung aber aufhörte, so folgte eine Abzugswirkung, wobei das negative Potential wieder stieg und darauf ein abermaliger Abfall folgte (Abb. 2). Die Ansatz- und Abzugswirkung bei Belichtung des dunkeladaptierten Auges waren intensiver als die bei gleichstarker Belichtung des für das schwache indirekte Tageslicht helladaptierten. Die Ansatz- bzw. Abzugswirkung ist proportional der Differenz der Hellenstärke vor und während Belichtung bzw. derjenigen während und nach Aufhören der Belichtung. Die Intensität der Ansatz- bzw. der Abzugswirkung ist außerdem auch proportional der Geschwindigkeit der Belichtungsveränderung.

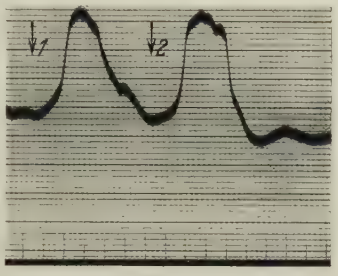


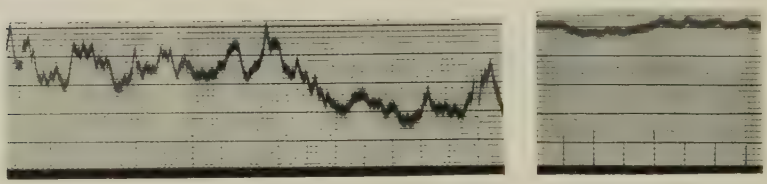
Abb. 2. Elektroopticogramm am normalen Kaninchen in einem dämmerigen Raum. Bei V_1 wird das Auge mit einer elektrischen Lampe von 100 Kerzenstärke beleuchtet und bei V_2 hört die Beleuchtung auf. Zeitmarken 1 Sek.

Man muß nun die hier gewonnenen Ergebnisse aus den Elektroopticogrammen mit unserer visuellen Erfahrung vergleichen. Die elektrischen Schwankungen bei dauerndem Aufenthalt im dunklen Raum sind nichts anderes als das elektromotorische Zeichen einer Erregung des N. opticus, die ihren Ursprung in der Netzhaut infolge der Dunkeladaptation haben dürfte und von da an den N. opticus weitergeleitet wird. Die meisten Säugetiere können bekanntlich in der Dämmerung noch gut sehen, gewisse Tiere sogar besser als in der Helligkeit. Wenn man bekanntlich von der Dämmerung in die Helligkeit übergeht oder umgekehrt, so wird die Sehschärfe bis zum Eintritt der völligen Hell- oder Dunkeladaptation eine Weile abgeschwächt. Wenn man die Steigerung des negativen Potentials als einen bioelektrischen Ausdruck einer Erregung ansieht, so sind diese Ergebnisse — gesteigertes negatives Potential bei herabgesetzter Gesichtsempfindung - scheinbar paradox. Also besteht zwischen unserer subjektiven visuellen Empfindung und der gewonnenen Kurve des Elektroopticogramms keine Einstimmigkeit. Eine Erklärungsmöglichkeit dafür ist da; neben einem Hauptaktionsstrom des N. opticus, der den Hauptanteil der elektrischen Erscheinungen zeigt, verschiedene Nebenaktionsströme zusammentreten; die mögliche Interferenz der letzteren für den ersteren gibt wohl die tatsächlich erzielte Kurve. Daß das Elektroopticogramm bei plötzlicher Belichtung des dunkeladaptierten Auges eine allmähliche Steigerung des negativen Potentials, oder in umgekehrtem Falle dagegen eine allmähliche Senkung zeigt, spricht dafür, daß die Adaptation für die Veränderungen der Hellenintensität allmählich auftritt.

3. Bei Helladaptation am santonisierten Kaninchen.

Etwa eine halbe Stunde nach intragastraler Applikation des Santonins (0,2 g pro kg Körpergewicht als Emulsion) schien das Kaninchen leicht irritiert zu sein; es stierte einen Augenblick irgendeinen Gegenstand an, um im nächsten Augenblick sein Auge auf einen anderen Gegenstand zu richten. Das gab uns den Eindruck, als ob das Kaninchen das Gefühl hätte, daß in seiner Umgebung irgend etwas geschähe.

Wenn das Kaninchen in einen durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum gebracht wurde, so erfuhren die Stromschwankungen am N. opticus unter Einwirkung von Santonin auffallende Veränderungen. Es zeigte sich da nämlich anfallsweise oder aber ununterbrochen eine Steigerung der spontanen Entladungen. Bei den einzelnen Anfällen sah man zuerst beschleunigte verstärkte und rasch aufeinanderfolgende Potentialschwankungen (Abb. 3a); die Schwankungen geschahen bald nur auf



a b

Abb. 3. Elektroopticogramm am santonisierten Kaninchen in einem frühen Stadium der Santoninwirkung (2 Stunden nach Darreichung). a) während des Aufenthaltes des Kaninchens in einem durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum. b) während des Aufenthaltes des Kaninchens in einem dämmerigen Raum. Zeitmarken 1 Sek.

der Anfangslinie (monophasisch), bald aber um dieselbe pendelnd (diphasisch). Meist fanden die einzelnen wiederkehrenden Schwankungen regelmäßig in steilem Gefälle statt. Bisweilen geschahen die Schwankungen in unregelmäßigem Tempo und mit irregulärer Amplitude, wobei auch Schwankungen der Grundlinie auftraten. Es gab auch Fälle, wo die Zackensprünge sich in Gruppen zusammenschlossen. Bei späteren Stadien der einzelnen Anfälle oder beim Endstadium der Santoninwirkung — unabhängig vom Eintritt der Anfälle — sah man vereinzelte rasche Schwankungen, die dem Ruhepotential aufsaßen. Der Potentialunterschied bei den einzelnen Schwankungen war im Anfangsstadium der Santoninwirkung höchstens 1 Millivolt. Die Gruppen von Zacken wurden aber mit der Zeit allmählich seltener und schwächer ausgeprägt. Danach zeigten die einzelnen Zackensprünge immer größere Pausen und abnehmende Intensität, bis endlich die Zacken nur noch hier und da vereinzelt auf der Grundlinie saßen. Darauf blieben mitunter die Potentialschwankungen völlig aus. Die Steigerung der Potentialschwankungen dauerte gewöhnlich mehrere Stunden nach der Darreichung an. Gab man einem Kaninchen eine noch höhere Dosis, z. B. 0,6 g pro kg Körpergewicht, so wurde es sehr unruhig

und zeigte einen krampfhaften Zustand, nicht selten wurde hochgradige Aufregung beobachtet. Dabei stiegen die Potentialschwankungen am N. opticus auffallend an und zeigten Verirrung der Schwankung. Später trat aber schließlich auch hier ein völliger Schwund der Schwankung ein. Selten trat eine Abschwächung oder gar ein Verschwinden der Schwankung schon in früheren Stadien auf.

Es sollen nun die gesteigerten Potentialschwankungen am N. opticus bei Santonindarreichung analysiert und erörtert werden. Worum handelt es sich eigentlich bei den gesteigerten Potentialschwankungen? Bekanntlich sieht man nach Santonindarreichung helle Gegenstände zuerst violett, kurze Zeit darauf gelb. Dies ist von mehreren Autoren einer anfänglichen Erregung und daran anschließenden Lähmung der violettempfindenden Retinalelemente zugeschrieben worden; infolgedessen wird das Auge violettblind und empfindet die Komplementärfarbe abnorm stark. Wie bekannt, besteht der wesentliche Teil der Retina aus drei Komponenten, nämlich aus den Sehzellen mit ihren Stäbchen und Zapfen, aus den den Spinalganglienzellen entsprechenden bipolaren Zellen und aus den retinalen Ganglienzellen. Welche Komponenten nun durch das Santonin angegriffen werden, ist noch nicht geklärt. Auf Grund der Potentialschwankungen am N. opticus kann man aber sicher sagen, daß bei santonisierten Kaninchen aus irgendeiner oder auch aus mehreren Komponenten eine gesteigerte Erregung an den N. opticus fortgeleitet werden muß, deren Aktionsstrombild hierbei beobachtet werden kann. Ob es sich bei dieser Erregung tatsächlich wie beim Menschen nur um Erregung des violettempfindlichen Retinalelements oder aber um alle handelt, kann man nicht bestimmt sagen, denn es ist noch unbekannt, ob die Differenzierung des Farbensinns beim Kaninchen überhaupt entwickelt ist, oder mit anderen Worten, ob das Kaninchen wie der Mensch die verschiedenen Farbenqualitäten voneinander unterscheiden kann; die Empfindlichkeit der Sehzellen gegenüber den verschiedenen Wellenlängen des Lichtes ist beim Kaninchen noch nicht vergleichend-physiologisch untersucht worden. Die enorme Steigerung der Potentialschwankungen bei Darreichung von großen Dosen von Santonin ist vielleicht auf die Steigerung der Erregbarkeit sämtlicher Retinalelemente zurückzuführen. Dafür sprechen unsere klinischen Erfahrungen beim Menschen, daß bei starker Santoninvergiftung eine Gesichtshalluzination in verschiedenen Farben auftritt. Dies ist nichts anderes als die Steigerung der Erregbarkeit aller lichtempfindlichen Netzhautelemente.

Wenn man in früheren Stadien der Santoninwirkung das Auge des Kaninchens in einem schwach erleuchteten Raum mit einer elektrischen Lampe beleuchtete, so ließ sich eine noch weitere Steigerung der Potentialschwankungen beobachten (Abb. 4). Die Reaktion auf Belichtung erfolgte meist schnell, wobei die Schwankungen bald diphasisch, bald aber monophasisch; die Schwankungen verliefen meist oszillatorisch. Bei Aufhören der Belichtung nach längerer Dauer ging die Ansatzwirkung ohne Abklingen unmittelbar zur Abzugswirkung über. Die scharf getrennte Ansatz- und Abzugswirkung, die ohne Santonin bei der Belichtung des Auges beobachtet wurden, traten hierbei nicht auf. Die Abzugswirkung dauerte länger an als in den Fällen ohne Santonin. Daraus kann man schließen, daß die Erregbarkeit der Netzhaut durch Santonin gesteigert und der visuelle Eindruck durch Santonin verlängert wird (Verlängerung des Nachbildes). Santonin erzeugte auch einen Zustand, in dem auf Belichtung des Auges die Netzhaut

bioelektrisch unempfindlich bleibt. Abgesehen von späteren Stadien der Santoninwirkung war nämlich manchmal schon im Anfangsstadium bei Belichtung zu beobachten, daß die Netzhaut entweder mit nur schwacher oder überhaupt mit keinerlei Steigerung der Potentialschwankungen

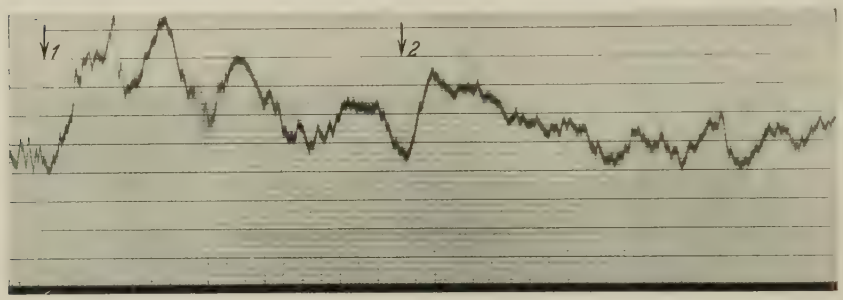


Abb. 4. Elektroopticogramm am santonisierten Kaninchen in einem durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten Raum in einem frühen Stadium der Santoninwirkung (1 Stunde nach Darreichung). Bei $\downarrow_1$ wird das Auge mit einer elektrischen Lampe von 100 Kerzenstärke beleuchtet und bei $\downarrow_2$ hört die Beleuchtung auf. Zeitmarken 1 Sek.

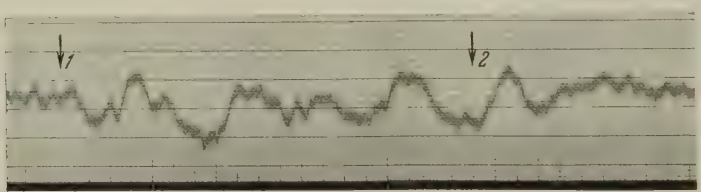


Abb. 5. Elektroopticogramm am santonisierten Kaninchen (4 Stunden nach Darreichung) in einem dämmerigen Raum. Zwischen $\downarrow_1$ und $\downarrow_2$ hält die Beleuchtung des Auges mit einer elektrischen Lampe von 100 Kerzenstärke an. Zeitmarken 1 Sek.

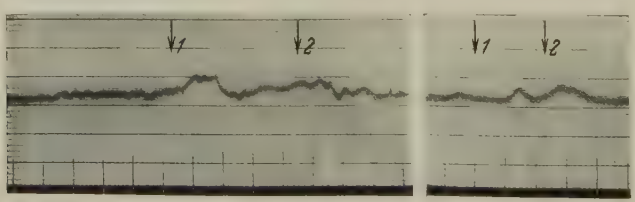


Abb. 6. Elektroopticogramm am santonisierten Kaninchen (7 Stunden nach Darreichung) a) in einem durch indirektes Tageslicht erleuchteten und b) in einem dämmerigen Raum. $\downarrow_1$ Beginn und $\downarrow_2$ Ende der Belichtung des Auges mit einer elektrischen Lampe von 100 Kerzenstärke. Zeitmarken 1 Sek.

reagierte, wobei selbst die früheren spontanen Entladungen verschwanden. Das Elektroopticogramm zeigte dabei, ohne auf die Belichtung Rücksicht zu nehmen, nur eine ziemlich genau horizontal verlaufende Linie. Aus obigen Resultaten scheint man schließen zu können, daß die Steigerung

und die Herabsetzung der Erregbarkeit der Netzhaut wechselnd kryptogenetisch auftreten. Bei späteren Stadien der Santoninwirkung (4 bis 6 Stunden nach Darreichung), wo die spontanen Potentialschwankungen aufhörten, blieb entweder die Belichtung des Auges auf die Elektrophänomene am N. opticus fast ohne Einfluß oder es traten nur minimale Steigerungen der Schwankung auf (Abb. 6a). Die Herabsetzung der Erregbarkeit der Netzhaut durch Santonin in späteren Stadien seiner Wirkung kann hierbei an Hand der Veränderungen der Elektrophänomene beobachtet werden. Die Herabsetzung der Erregbarkeit dauerte stundenlang an. Danach begannen allmählich wieder spontane Schwankungen aufzutreten und gleichzeitig auf Belichtung zu reagieren (allmähliche Erholung der Erregbarkeit der Netzhaut).

4. Bei Dunkeladaptation am santonisierten Kaninchen.

Wurde der Raum des santonisierten Kaninchens, der mit indirektem Tageslicht schwach erleuchtet war, weiter verdunkelt, so wurden die durch Santonin gesteigerten Potentialschwankungen zuerst eine Weile noch weiter gesteigert (Abzugswirkung), um dann aber allmählich abzunehmen. Leichte Schwankungen blieben dann in demselben Grade bestehen wie bei Dunkeladaptation ohne Santoninapplikation (Abb. 3b). Wenn man das dunkeladaptierte Auge des santonisierten Kaninchens mit einer elektrischen Lampe beleuchtete, so trat eine Ansatzwirkung von rhythmischer Schwankung auf, die während der Belichtung ohne Abklingen fortdauerte. Bei abermaliger Verdunkelung des Raumes steigerten sich die Schwankungen eine gewisse Zeitlang noch etwas, worauf unmittelbar Nachlassen bis zu nur noch ganz leichten Schwankungen folgte. Die Ansatzwirkung ging also sozusagen direkt in die Abzugswirkung über. Ansatz- und Abzugswirkung beim santonisierten Kaninchen waren intensiver als die beim normalen Kaninchen unter den gleichen Bedingungen. Während Dunkeladaptation blieben die spontanen Schwankungen des santonisierten Kaninchens fast gleich wie beim normalen. Setzt man für die Intensität der Helle vor Belichtung bzw. nach Aufhören der Belichtung „b“ und für die Helle während der Belichtung „a“, so ist die folgende Beziehung vorhanden; je mehr der Wert $a-b$ wächst, desto größer ist die Intensität der Ansatzwirkung „c“ und der Abzugswirkung „d“. c und d nehmen also nicht einfach als Funktion von a, sondern als Funktion von $a-b$ zu. Die Zunahme von c und d infolge der Zunahme von $a-b$ ist am santonisierten Kaninchen stärker als am normalen. Je schneller außerdem die Veränderung der Lichtstärke geschah, desto intensiver war die Ansatz- bzw. Abzugswirkung. Die Tatsache, daß die steigernde Wirkung des Santonins auf die Potentialschwankungen während Dunkeladaptation verschwindet, spricht dafür, daß Santonin nur auf den Helligkeitsapparat, also nur auf die Zapfen erregend wirkt. Die Wirkung

des Santonins auf die Zapfen kommt auf Grund obigen Befundes, nur bei Mitwirkung von hellem Licht, einschließlich dem Moment von dessen Aufhören. Dies hätte vielleicht mit unserer Erfahrung, daß bei Santoninwirkung Chromatopsie eintritt, eine gewisse Beziehung, denn der Zapfenapparat ermöglicht die Unterscheidung der Farben. Bei späteren Stadien der Santoninwirkung fehlte entweder die Wirkung der Belichtung auf die Elektrophänomene am N. opticus (Abb. 6b) oder trat nur noch leicht auf (Abb. 5), was nichts anderes als die Lähmung des Helligkeitsapparates bedeutet. Ob es sich bei dieser Lähmung tatsächlich, wie vermutet, nur, um Lähmung des violettempfindenden Retinalelements oder aber um alle handelt, kann man mit Sicherheit nicht sagen. Im Gegensatz dazu bestanden die spontanen Schwankungen bei Dunkeladaptation dabei noch fort. Dies verstärkt die Annahme, daß Santonin nur den Helligkeitsapparat angreift. Die Reaktionslosigkeit der Elektrophänomene auf Gesichtsreize hielt stundenlang an. Danach erholte sich mit der Zeit die Erregbarkeit des Helligkeitsapparats. Aus den Ergebnissen, daß die Potentialschwankungen am N. opticus bei Anfang und Ende des Gesichtsreizes besonders stark gesteigert sind, ist es ersichtlich, daß die Erregbarkeit der Netzhaut nicht einfach von der Reizintensität, sondern von dem Reizgefälle abhängt. Ähnliche Resultate hat auch M. H. Fischer[7] bei Beobachtungen der Elektrophänomene an der Sehsphäre gefunden.

Zusammenfassung.

1. Während des Aufenthalts des Kaninchens in einem durch indirektes Tageslicht schwach erleuchteten, oder auch in einem dunklen Raum, findet am N. opticus eine schwache, bisweilen kaum zu beobachtende Stromschwankung statt, deren Kurve ich als „Elektroopticogramm" bezeichnen möchte.

2. Bei Belichtung des Kaninchenauges mit einer elektrischen Lampe von höherer Kerzenstärke ist das negative Potential am N. opticus gesteigert. Die Steigung in der Kurve ist besonders deutlich bei Gesichtsreizgefälle, nämlich am Anfang (Ansatzwirkung) und am Ende der Belichtung (Abzugswirkung). Während der Belichtung sinkt das gesteigerte negative Potential nach Erreichung seines Gipfels allmählich wieder ab, meist bis zum Anfangsniveau.

3. In frühen Stadien der Santoninwirkung werden die Potentialschwankungen am N. opticus bei Helladaptation infolge seiner Reizwirkung meist in der Form rhythmischer wiederholter Aktionsströme gesteigert. In späteren Stadien werden sie jedoch allmählich schwächer, um endlich nur noch spurenweise zu erscheinen oder gar völlig zu verschwinden. Die Wirkung des Santonins auf die Potentialschwankungen

[7] Fischer, M. H.: Pflügers Arch. **230**, 161 (1932); **233**, 738 (1934).

am N. opticus ist nur bei Helladaptation, nicht aber bei Dunkeladaptation nachweisbar.

4. Bei Santonindarreichung ist die Reaktion der Potentialschwankung auf Gesichtsreiz in frühen Phasen seiner Wirkung intensiver als ohne Santoninapplikation (Erregbarkeitssteigerung der Netzhaut). In späteren Stadien wird die Erregbarkeit aber schwächer, bis endlich auf Gesichtsreiz überhaupt keine Reaktion mehr auftritt.

5. Die Ansatz- bzw. Abzugswirkung ist der Differenz der Lichtstärke vor und während Belichtung bzw. derjenigen während und nach Aufhören der Belichtung proportional. Die Zunahme von Ansatz- bzw. Abzugswirkung infolge der Zunahme der Differenz der Lichtstärke ist am santonisierten Kaninchen stärker als am normalen.

6. Santonin scheint nur auf den Helligkeitsapparat zu wirken, nicht jedoch auf den Dämmerungsapparat.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig (Direktor: Professor Dr. Morawitz.)

Untersuchungen über die Sauerstoffsättigung des menschlichen Arterienblutes.

Von

K. Matthes.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. VIII. 1935.)

Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes wurde beim Menschen zuerst durch die von Hürter (1) beschriebene Arterienpunktion einer Untersuchung zugänglich. Der Anwendung dieser Methode verdanken wir wichtige Erkenntnisse über den Gasaustausch in der Lunge unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ihrem Wesen nach gestattet die Methode nur Einzelbestimmungen, die nicht beliebig oft wiederholt werden können. Unsere Ansichten über die Klinik der Störungen des Sauerstoffdurchtritts durch die Lunge (Pneumonose) wurden daher zum Teil erschüttert, als es gelang, im Tierversuch zu einer fortlaufenden Registrierung der arteriellen Sauerstoffsättigung zu kommen [Kramer (2), Matthes (3)] und es sich dabei herausstellte, daß beim narkotisierten Tier erhebliche Schwankungen der arteriellen Sauerstoffsättigung im Rhythmus der Atembewegungen vorkommen. So konnte gezeigt werden, daß die durch Sauerstoffatmung zu beseitigende arterielle Untersättigung in der Narkose wenigstens beim Hund nicht, wie man früher annahm [Rühl (4)], auf eine Sauerstoffdurchtrittsstörung (Pneumonose) zurückzuführen ist, sondern atemmechanische Ursachen hat [Kramer und Sarre (5)]. So entstand das Bedürfnis, auch beim Menschen die arterielle Sauerstoffsättigung fortlaufend zu registrieren. Über eine geeignete Methode, die eine Übertragung der von Kramer (2) und Matthes (3) im Tierexperiment verwandten photoelektrischen Methoden auf den Menschen darstellt, habe ich [Matthes (6)] auf der diesjährigen Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung kurz berichtet, sie sei hier auch noch einmal ausführlicher dargestellt.

Methodik. Das menschliche Ohrläppchen (eventuell auch ein Teil der Ohrmuschel) wird durch eine Ringklemme mit Schraubvorrichtung ohne einen Druck auszuüben fixiert. Das Licht eines gewöhnlichen Osramlämpchens (6 Volt) fällt durch das Ohrläppchen auf eine elektiv rot empfindliche Photozelle (Br. Lange, Berlin-Dahlem, Typ Special oder SK). Der ganze kleine Apparat wird mittels Kugelgelenks an einem Stirnreif befestigt. Die Photoströme werden mit einem schnellschwingenden Spiegelgalvanometer (Typ Kipp u. Sohn, Delft) registriert. Die Lichtabsorption durch das Ohrläppchen ist unter diesen Bedingungen, abgesehen von der konstanten Absorption durch Haut und Gewebe, abhängig von der

Menge des sich ihm Ohrläppchen befindenden Blutes und von dessen Sauerstoffsättigung. Die Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Blutes in den Ohrkapillaren entspricht den von Kramer und Matthes im Tierexperiment gefundenen Verhältnissen, d. h. die Lichtabsorption ist eine logarithmische Funktion der Sauerstoffsättigung des Kapillarblutes. Um Menge und Verteilung des Blutes im Ohrläppchen möglichst konstant zu halten und die Aktivität der lokalen Vasomotoren auszuschalten, führe ich vor Beginn der Untersuchung eine Histaminiontophorese durch (5 Minuten, Stromstärke 5 Milliamp.). Dadurch werden Kapillaren und Arteriolen maximal erweitert und für 1 bis 2 Stunden gelähmt. Das Blut strömt rasch und mit deutlichem Kapillarpulse durch die erweiterten Gefäße. Die Sauerstoffsättigung des Kapillarblutes entspricht der des arteriellen Blutes. Unter diesen Bedingungen ist die Lichtabsorption des Ohrläppchens in Abwesenheit von Schwankungen des allgemeinen Arterien- oder Venendruckes, durch die die Gefäße des Ohrläppchens passiv beeinflußt werden, nur noch abhängig von der Sauerstoffsättigung des durchströmenden Kapillarblutes, die in diesem Falle der Sauerstoffsättigung des Arterienblutes gleicht. Um auch die erwähnten passiven Schwankungen der Gefäßweite des Ohrläppchens auszuschalten, habe ich meist ein Plethysmogramm des ebenfalls histaminisierten anderen Ohrläppchens mitregistriert. Eine der bei der Sauerstoffregistrierung verwandten genau entsprechende Ringklemme trägt an ihren Enden zwei Metallhalbkugeln, die je zwei Schlauchzuleitungen haben. Der Apparat wird an der anderen Seite des Stirnreifs befestigt. Die Ringklemme wird so an das Ohrläppchen angelegt, daß eben eine Abdichtung erfolgt, aber kein Druck ausgeübt wird. Durch je eine der Zuleitungen wird das System mit Wasser gefüllt, die beiden anderen sind verbunden und führen zu einem horizontal spielenden Meniskus, der einen Schatten auf eine Photozelle wirft (der Meniskus entsteht in einem 1,5 mm breiten Ausschnitt in einer 1,5 mm dicken Metallplatte, die sich zwischen zwei Glasplatten befindet, darüber befindet sich in 20 cm Entfernung die Lichtquelle, deren Licht durch eine Linse parallel gemacht ist, darunter die Photozelle). Die Flüssigkeit ist mit Methylenblau gefärbt. Das hier beschriebene Prinzip zur Registrierung von Plethysmogrammen wurde von Matthes (6) schon zur Registrierung von Fingerplethysmogrammen benutzt. Zur Druckregistrierung wurde es vorher von Baumann (7) verwandt. Zu seiner Kritik ist zu sagen, daß die Schicht der von uns verwandten Sperrschichtphotozellen niemals völlig gleichmäßig lichtempfindlich war (Zellen der Firma S. A. F. und Br. Lange), sondern daß benachbarte Punkte Unterschiede der Empfindlichkeit von 5—20% aufwiesen. Will man die dadurch bei der einfachen Schattenregistrierung entstehenden Fehler vermeiden, so muß man durch eine zweite Linse die Lichtquelle auf der Photozelle abbilden und den Meniskus als Blende dazwischenschalten.

Die gleichzeitige Registrierung von Plethysmogramm und Ohrdurchleuchtungskurve erlaubt die sofortige Erkennung und Eliminierung aller durch Änderungen des Blutgehalts im Ohrläppchen hervorgerufenen Entstellungen der Sauerstoffsättigungskurve. Um die Sauerstoffsättigungskurve zu eichen, wurden Bestimmungen des Sauerstoffgehalts des Kapillarblutes im Barcroftschen Apparat nach der Methode von Verzár (8) bei gleichzeitiger Registrierung der Sauerstoffsättigungskurve vorgenommen. Das Kapillarblut wurde aus einer histaminisierten Hautstelle entnommen (Fingerbeere oder Ohrläppchen). Es wurde die O_2-Sättigung des Kapillarblutes bei Sauerstoffatmung, bei Atmung gewöhnlicher Luft und bei Atmung eines Luft-Stickstoffgemischs mit 88% Stickstoff bestimmt. Aus diesen drei Punkten läßt sich eine Eichkurve konstruieren. Die O_2-Sättigung des Kapillarblutes bei Sauerstoffatmung war stets 100%, ein Zeichen, daß der Sauerstoffgehalt des Kapillarblutes nach Histaminiontophorese wirklich dem des arteriellen Blutes entspricht.

Die Atmung wurde mit dem Hochreinschen Pneumotachographen registriert. Da es häufig notwendig war, die Atemstellung, das Atemvolumen und die respiratorische Mittellage genau zu registrieren, wurde ein Atemvolumenschreiber konstruiert, der in seinen Grundzügen mit dem von Sarre (9) beschriebenen übereinstimmt. Ein luftdichter, 640 Liter fassender Holzkasten ist durch eine gasdichte, frei flottierende Membran in zwei Hälften geteilt. Mit Hilfe eines Atemventils wird die Luft von der einen Hälfte in die andere herübergeatmet, das Gesamtvolumen des Kastens wird mit Hilfe eines Spirometers optisch registriert (optische Registrierung der Spirometerbewegung durch Spiralscheibe, die als Blende für Photozelle wirkt). Die Exspirationsluft wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, ihr Wasserdampf absorbiert, Änderungen des RQ. sind nicht ausgeschaltet. Mit diesem Apparat gelingt über kurze Zeiträume (etwa 10 Minuten) eine hinreichend genaue Registrierung des Atemvolumens und der respiratorischen Mittellage.

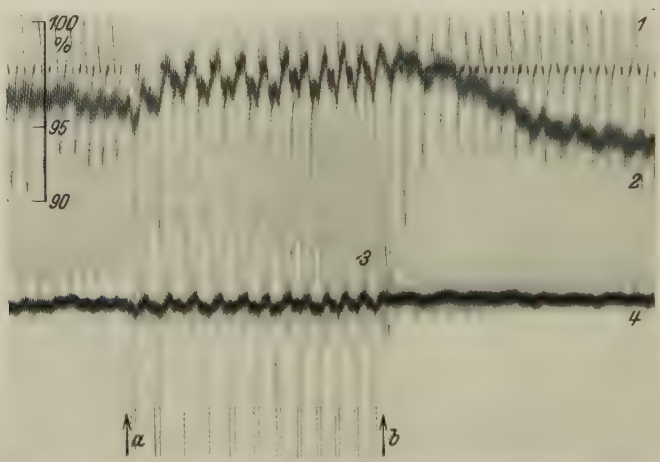


Abb. 1. 1. Pneumotachogramm; 2. Sauerstoffsättigung (Eichung in % Oxyhämoglobin); 3. Atemvolumenkurve; 4. Ohrplethysmogramm. Von a bis b willkürliche Hyperventilation. Ausschläge des Plethysmogramms nach oben bedeuten Abnahme des Blutgehalts im Ohr.

Ergebnisse. Ein regelmäßiges Schwanken der arteriellen Sauerstoffsättigung mit jedem Atemzug, wie ich es von Experimenten an narkotisierten Hunden gewöhnt bin, habe ich beim ruhig atmenden Menschen (auch bei vielen Kreislauf- und Lungenkranken, die ich untersucht habe und über die an anderer Stelle berichtet werden wird) nie gesehen. Die Sauerstoffsättigung bleibt in der Regel beim Gesunden völlig konstant bei ruhiger Atmung auf einem Werte von 97—95% des Sättigungswertes. Bei willkürlich forcierter Hyperventilation treten in der Sauerstoffsättigungskurve respiratorische Schwankungen auf, und zwar erreicht die Lichtdurchlässigkeit des Ohrläppchens in Exspirationsstellung ein Maximum, in Inspirationsstellung ein Minimum. Das gleichzeitig registrierte Ohrplethysmogramm zeigt jedoch genau die entsprechenden Schwankungen, die ein Maximum des Blutgehaltes in Inspirationsstellung, ein Minimum in Exspirationsstellung anzeigen. Es handelt sich also hier um Änderungen

der Gefäßweite, nicht der Sauerstoffsättigung. Daneben sehen wir aber, daß die Mittellage der Schwankungen der Sauerstoffsättigungskurve im Vergleich zu der unveränderten Mittellage des Plethysmogramms um einen geringen Betrag nach oben gerückt ist, entsprechend einer Zunahme der arteriellen Sättigung um etwa 1 % (Abb. 1). Nach dem Aufhören der Hyperventilation sinkt die Sauerstoffsättigung vorübergehend unter die Norm ab. Geringere respiratorische Schwankungen der Gefäßweite sieht man oft auch schon bei ruhiger Atmung, es handelt sich aber stets um Gefäßweiteänderungen, nie um Schwankungen der arteriellen Sauerstoffsättigung. Dagegen sind Änderungen der Atmung, wie sie beim Sprechen, Pfeifen, besonders beim Singen auftreten, von entsprechenden Schwankungen der arteriellen

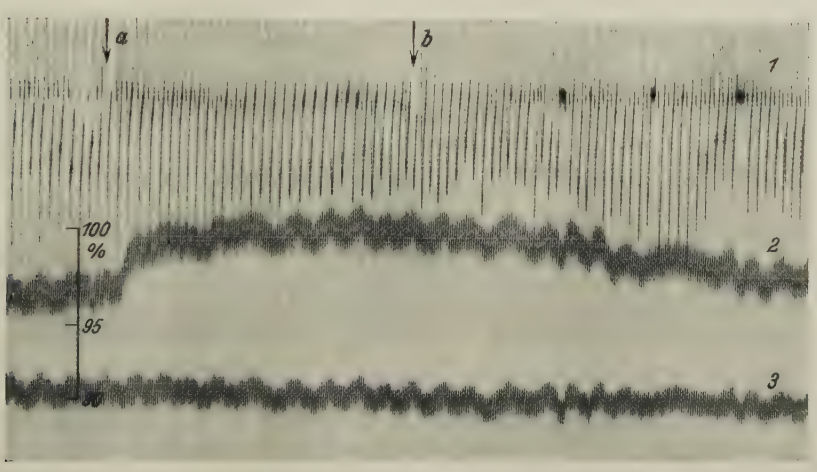


Abb. 2. 1. Pneumotachogramm; 2. Sauerstoffsättigung; 3. Ohrplethysmogramm. Von a bis b Sauerstoffatmung.

Sauerstoffsättigung begleitet, jede länger dauernde Exspiration führt zu einem vorübergehenden Abfall der Sauerstoffsättigung. Sauerstoffatmung führt zu einem deutlichen Anstieg der Sauerstoffsättigung bis zu einem Sättigungswert, der äußerst konstant eingehalten wird. Der Sättigungswert wird in wenigen Sekunden (10—30) erreicht, der Abfall erfolgt mit sehr verschiedener Geschwindigkeit, entsprechend der Atemtiefe, Mittellage usw., im allgemeinen in 2—3 Minuten. Die Sättigung des Kapillarblutes während der Sauerstoffatmung, bestimmt nach Verzár, beträgt stets 100% (Abb. 2).

Atmung von reinem Stickstoff führt zu einem raschen Absinken der Sauerstoffsättigung bis zu einem Wert, der etwa der Sauerstoffsättigung des Venenblutes entspricht. Das weitere Absinken ist langsam, nach Absetzen der Stickstoffatmung erfolgt der Anstieg der Sauerstoffsättigung innerhalb weniger Sekunden. Einige Male beobachtete ich während der Stickstoffatmung Cheyne-Stokesschen Atemtypus, dabei steigt die

Sauerstoffsättigung während der Atempausen etwas an, um in den Hyperventilationsperioden wieder abzusinken (Abb. 3). Das Plethysmogramm zeigt in einem von mir registrierten Fall keine entsprechenden Veränderungen, das venöse Blut gibt also während der Stickstoffatmung an den Alveolarraum ab, dadurch steigt in der Apnoe der artielle Sauerstoffgehalt infolge Erreichen eines ansteigenden Gleichgewichtes, in den Hyperventilationsperioden erfolgt dann ein erneuter Abfall. Bei vielen Menschen kommt es auch bei Atmung des von mir zur Eichung verwandten Stickstoff-Sauerstoffgemisches (12 % O_2) zu Cheyne-Stokesschem Atmen, dann steigt aber wie bei dem beim Kranken beobachteten Cheyne-Stokes die Sauerstoffsättigung in den Hyperventilationsperioden an, um in der Apnoe abzusinken.

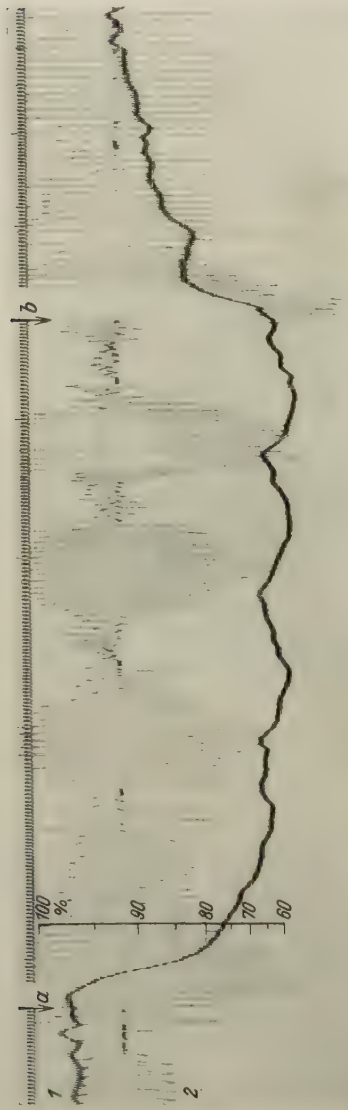


Abb. 3. 1. Sauerstoffsättigung; 2. Pneumotachogramm. Von a bis b Atmung von N_2 + 4 % O_2.

Willkürliches Anhalten des Atems verursacht ein rasches Abfallen der arteriellen Sauerstoffsättigung, genau entsprechend dem, was wir im Tierversuch bei der Atempause bzw. bei der Adrenalinapnoe zu sehen gewohnt sind. Der Abfall der Sauerstoffsättigung erfolgt rascher bei exspiratorischem als bei inspiratorischem Atemstillstand. Bei Wiederbeginn der Atmung steigt die Sauerstoffsättigung sehr rasch an, um nach wenigen Sekunden ihren Ausgangswert wieder zu erreichen. Das Ohrplethysmogramm bleibt während der Atempause zunächst unverändert, gegen Ende der Pause (wenn die Versuchsperson Schwierigkeiten hat, die Atmung zu unterdrücken) zeigt es eine geringe Zunahme des Blutgehaltes im Ohr, die sich bei Beginn der Atmung rasch wieder ausgleicht.

Wenn wir die besonders von Kramer und Sarre (5) angestellten Überlegungen über den Gasaustausch in der Atempause auf den Menschen

übertragen, so können wir annehmen, daß der Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung dem Abfall der Sauerstoffspannung in den Alveolen entspricht. Die Sauerstoffspannung in den Alveolen während des Atemstillstandes ist abhängig vom Sauerstoffvorrat und vom Sauerstoffverbrauch. Der Sauerstoffvorrat bei Beginn der Atempause ist bei gleichmäßiger, durchschnittlicher, alveolarer Sauerstoffspannung gegeben durch die Größe des Alveolarraumes, also gleich dem Luftgehalt der Lunge abzüglich des sogenannten schädlichen Raumes. Der Sauerstoffabtransport ist eine Funktion des Stoffwechsels der Versuchsperson, seine Größe wird bestimmt durch Minutenvolumen und arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Führt eine Versuchsperson in körperlicher Ruhe eine Reihe von willkürlichen Atempausen

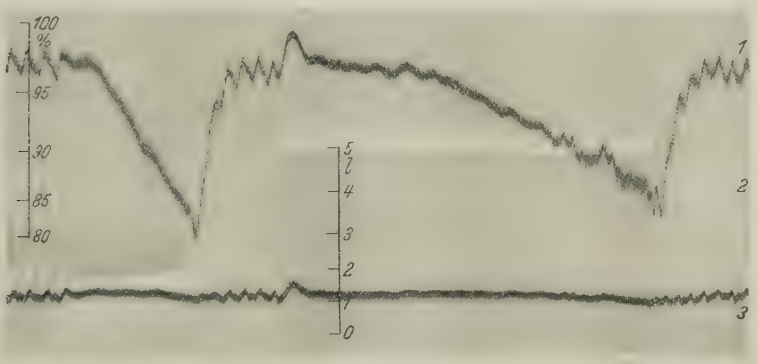


Abb. 4. 1. Sauerstoffsättigung (Eichung in % Oxyhämoglobin); 2. Atemvolumen (Eichung in Liter Lungenvolumen); 3. Ohrplethysmogramm. Zwei Atemstillstände bei verschiedenem Lungenvolumen.

in verschiedenen Atemphasen aus, so wird, wenn durch entsprechende Atemtechnik für eine gleichmäßige durchschnittliche Sauerstoffspannung in den Alveolen gesorgt ist, die Zeit, die die Atempause dauert, bis die arterielle Sauerstoffsättigung bzw. die ihr entsprechende alveolare Sauerstoffspannung auf einen bestimmten Wert abgefallen ist, proportional sein den in dieser Zeit verbrauchten Sauerstoffmengen und dem ursprünglichen Alveolarvolumen. Umgekehrt wird bei einer Versuchsperson, die eine Reihe von Atemstillständen bei gleichem Alveolarvolumen aber teils in Ruhe, teils in verschiedenen Phasen körperlicher Tätigkeit ausführt, die Geschwindigkeit des Abfalls der Sauerstoffsättigung bis zu einem bestimmten gleichen Wert ein Maßstab des Sauerstoffverbrauchs, also des Stoffwechsels während der Atemstillstände sein.

Wir haben diese Beziehungen, die Kramer und Sarre (5) am Tierexperiment bestätigen konnten, am Menschen geprüft. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, unter spirometrischer Kontrolle an dem oben beschriebenen Atemvolumenschreiber gleichmäßig tief zu hyperventilieren, möglichst unter Ausnutzung der gesamten Vitalkapazität für jeden Atemzug. Nach einer tiefen Inspiration wurde kurz exspiriert bis zu der ge-

wünschten Atemstellung und der Atem angehalten. So wurde eine Reihe von Atempausen in verschiedener Atemstellung durchgeführt. Die relativen Lungenvolumen in den Atempausen wurden von dem Atemvolumenschreiber direkt registriert zusammen mit der Sauerstoffsättigungskurve und dem Ohrplethysmogramm (Abb. 4). Ich habe dann die Zeit vom Beginn des Atemstillstandes bis zum Abfall der Sauerstoffsättigung auf einen bestimmten Wert in allen Atempausen gemessen und zu dem registrierten relativen Alveolarvolumen in Beziehung gesetzt. Abb. 5 zeigt das Ergebnis eines derartigen Versuchs. Wir sehen, daß tatsächlich eine lineare Beziehung zwischen Lungenvolumen und der Geschwindigkeit des Sauerstoffabfalls in der Atempause besteht. Unsere lineare Kurve schneidet die Abszisse bei dem Alveolarluftgehalt 0, sie erlaubt also ohne weiteres die Ablesung der Größe der Residualluft (Alveolarvolumen in maximaler Exspirationsstellung) sowie der absoluten Größe des Alveolarraums für jede einzelne Atemstellung. Der Ventilationseffekt jedes einzelnen Atemzuges kann so direkt abgelesen werden. Diese Methode der Bestimmung der Gesamtkapazität der Lunge und der Residualluft hat den Vorteil, daß die Funktion der Lunge, der Gasaustausch selbst als Indikator benutzt wird. Wir fanden für die Residualluft bei einer Reihe gesunder Menschen Werte zwischen 0,8 und 1,5 Liter, die niedrigsten Werte fanden wir bei jungen Menschen mit oft großer Vitalkapazität. Beispiel L.: Residualluft 0,8 Liter, Vitalkapazität 4,6 Liter (23 Jahre). M.: (30 Jahre) Vitalkapazität 4,2 Liter, Residualluft 1,1 Liter. R.: (38 Jahre) Vitalkapazität 3,6 Liter, Residualluft 1,4 Liter. Bei älteren Leuten, besonders bei Emphysematikern, fanden wir eine relativ große Residualluft bei geringer Vitalkapazität.

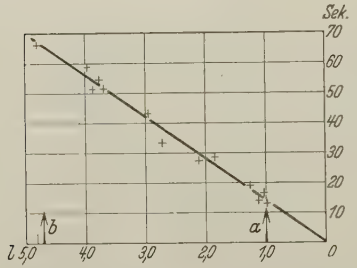


Abb. 5. Beziehung des Alveolarvolumens (in Liter) zur Geschwindigkeit des Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Atempause (Zeit des Abfalls bis auf 85 % in Sek.). a) maximale Exspirationsstellung; b) maximale Inspirationsstellung. Vitalkapazität = 3,8 Liter; Gesamtkapazität = 4,8 Liter; Residualluft = 1,0 Liter.

Die von uns gefundenen Normalwerte für die Residualluft stimmen mit dem von Bohr (10) mit der Wasserstoffmischmethode ermittelten überein. Wir konnten auch die Angabe Bohrs bestätigen, daß das Verhältnis Residualluft : Vitalkapazität sich im Liegen zu Gunsten der Residualluft verschiebt.

Die geschilderte Methode gibt uns also die Möglichkeit, beim Menschen objektiv die Gesamtkapazität der Lungen zu ermitteln und gleichzeitig ihren bei verschiedenen Körperstellungen für die Ventilation zur Verfügung stehenden Anteil festzustellen.

Werden von einer Versuchsperson eine Anzahl von Atemstillständen bei genau gleichem durch die Atemvolumenschreiber kontrollierten Lungen-

volumen ausgeführt, so ist die Geschwindigkeit des Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung ein Maß des Sauerstoffverbrauchs, des Stoffwechsels der Versuchsperson während der Atempause. In Ruhelage erfolgt der Abfall am langsamsten, im Stehen schneller, bei körperlicher Arbeit noch schneller. Wir haben so die Möglichkeit, durch Anhalten des Atems gleichsam eine Momentaufnahme des Stoffwechsels während körperlicher Arbeit zu machen. Dies scheint besonders wichtig bei kurzdauernden Kraftleistungen, die sowieso im Zustand angehaltener Atmung vollbracht werden. Wir können bei derartigen Kraftleistungen den durch die Arbeit bedingten relativen Zuwachs des Stoffwechsels feststellen. Die praktische Verwirklichung derartiger Untersuchungen wird dadurch erschwert, daß wir bei körperlichen Anstrengungen, die mit starken Schwankungen des arteriellen und venösen Blutdrucks einhergehen, auf die plethysmographische Kontrolle unserer Sauerstoffsättigungskurven nur schwer verzichten können. Ein Plethysmogramm des Ohrläppchens kann aber nur bei einigermaßen stillgehaltenem Kopf geschrieben werden. Zur Untersuchung des Stoffwechsels während der Arbeit sind daher nur wenige Arten von Arbeitsleistung geeignet (z. B. Arbeiten am Fahrradergometer, einfache statische Anstrengungen, wie Kniebeugen, Gewichteheben usw.).

Eine Versuchsperson hatte bei ruhigem Sitzen eine Pulsfrequenz von 80, eine Atemfrequenz von 20 pro Min., eine art. Sauerstoffsättigung von 96%, in einer Atempause sank die Sauerstoffsättigung in 35 Sek. auf 86%. Während einer tiefen Kniebeuge betrugen die entsprechenden Zahlen 110, 35 und 96%, der Abfall der Sauerstoffsättigung in einer Atempause bei genau gleichem Lungenvolum erfolgte in 27 Sek. Der Sauerstoffverbrauch hatte sich also um 23% gesteigert.

Eingehender untersucht wurde die Erholungsphase nach schweren körperlichen Anstrengungen (Rennen auf künstlicher Rennbahn bis zur Erschöpfung). Das Ohr war vor dem Rennen histaminisiert; unmittelbar nach der Anstrengung wurde die Registrierung der Sauerstoffsättigungskurve und des Pneumotachogramms vorgenommen. Auf plethysmographische Kontrolle wurde dabei meist verzichtet, da das Anlegen des Plethysmographen relativ viel Zeit in Anspruch nimmt und uns einige Versuche gezeigt haben, daß in der Ruhepause nach einer derartigen Anstrengung sich das Ohrvolumen nicht ändert. Ein Thorakometer ermöglichte der Versuchsperson, selbst durch eine einfache Hebelanordnung eine fortlaufende Kontrolle der Umfangsänderungen ihres Thorax beim Atmen auszuüben. So war die Versuchsperson in den Stand gesetzt, stets bei demselben Thoraxumfang, was annähernd dem gleichen Alveolarvolumen entspricht, den Atemstillstand auszuführen. Wir mußten zu diesem Hilfsmittel greifen, da unser oben beschriebener Atemvolumenschreiber eine so langdauernde, fortlaufende Registrierung bei sehr starker Beanspruchung durch Hyperventilation, wie es bei der Untersuchung der Erholung nach körperlicher Arbeit sich nötig macht, nicht mit aus-

reichender Genauigkeit ermöglicht. Wir haben uns durch Vergleich mit dem Atemvolumenschreiber davon überzeugt, daß bei der Einstellung auf stets gleichen Thoraxumfang mit dem Thorakometer keine großen Fehler gemacht werden. Wir gewannen so Kurven, die einerseits das allmähliche Ansteigen der nach der Arbeit erniedrigten arteriellen Sauerstoffsättigung zur Norm zeigen, andererseits bei jedem Atemstillstand einen Eindruck

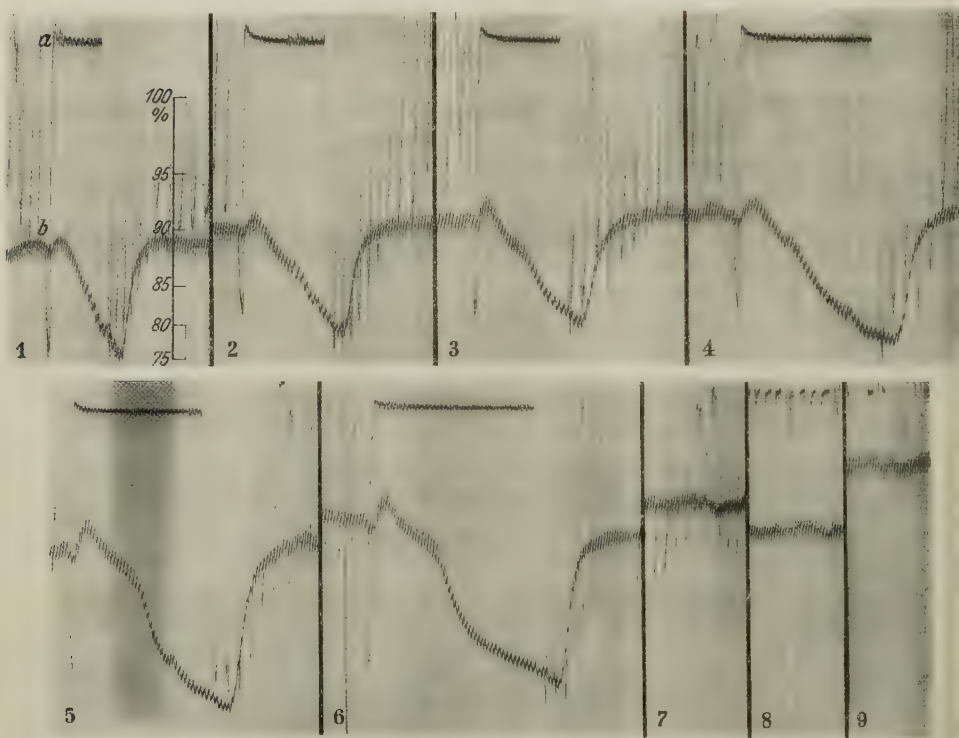


Abb. 6. Sauerstoffsättigung und Sauerstoffabfall in der Atempause während der Erholungsphase nach schwerer körperlicher Arbeit (erschöpfender Lauf auf künstlicher Rennbahn). 1. 2 Minuten, 2. 3 Minuten, 3. 4 Minuten, 4. 6 Minuten, 5. 14 Minuten, 6. 20 Minuten nach dem Lauf. In jeder Phase ein Atemstillstand in Exspirationsstellung. 7. 40 Minuten nach dem Lauf. 8. Atmung des Eichungsgemisches mit 13,4 % Sauerstoff. 9. Sauerstoffatmung.

geben von der Geschwindigkeit des Sauerstofftransports. Ferner läßt sich die Geschwindigkeit des Sauerstoffanstiegs nach den Atempausen vergleichen, auch Pulszahl und Respirationsfrequenz ist aus den Kurven ersichtlich (Abb. 6 und Tabelle 1). Wir gewinnen so einen guten Einblick in den Erholungsvorgang nach körperlicher Arbeit. Die arterielle Sauerstoffsättigung fand ich bei leichter Arbeit, die nur zu geringer Dyspnoe führte, gar nicht oder nur um 1—2 % vermindert, die kleinen Senkungen der arteriellen Sauerstoffsättigung verschwanden nach wenigen Atemzügen.

Tabelle 1. Erholungsphase nach körperlicher Arbeit.
(Erschöpfender Lauf auf künstlicher Rennbahn.)

Zeit nach dem Lauf in Minuten:	2	$3^1/_2$	$4^1/_2$	6	14	20
Arterielle Sauerstoffsättigung in % Oxyhb.	88,5	90	90,5	91,3	94	96
Zeit des Abfalls der Sauerstoffsättigung auf 83% in der Atempause in Sekunden	9,5	17,1	21,3	23,6	28	37
τ in Sekunden	3,3	3,3	3,4	3,6	3,7	3,8
Puls	132	108	96	90	92	95
Atmung	30	23	24	22	20	21

Bei wirklich erschöpfender Arbeit, die zu starker Dyspnoe führte, sah ich dagegen oft eine ziemlich erhebliche Untersättigung des arteriellen Blutes, die auch nur langsam zurückging. In allen diesen Fällen war die Geschwindigkeit des Abfalls der Sauerstoffsättigung in der Atempause (bei allen Atempausen gemessen vom Beginn des Atemstillstandes bis zum Abfall der Sättigung auf einen bestimmten Wert) stark erhöht, der Abfall der Sättigungskurve war steiler, erreichte in einigen Fällen auch ein tieferes Niveau, als dies ohne vorherige Arbeitsleistung möglich ist [vgl. Matthes (6)]. (Vielleicht ist dies ein Ausdruck einer Senkung der Sauerstoffsättigung des Venenblutes, die ja zu erwarten ist und tatsächlich im Tierversuch von uns immer gefunden worden ist.) Der langsame Rückgang des arteriellen Sauerstoffdefizits entspricht der langsamen Abnahme der Abfallgeschwindigkeit in der Atempause, während Puls und Respiration eher einen konstanten Wert erreichen. Neuere Untersuchungen von Sarre (11) haben für den Menschen eine sehr viel niedrigere Diffusionskonstante angegeben, als bisher auf Grund der Kroghschen (12) Arbeiten angenommen wurde. Rechnet man mit dieser Diffusionskonstante, so muß nach der Arbeit bei erhöhtem Minutenvolumen und niedriger Sauerstoffsättigung des Lungenarterienblutes eine beträchtliche Erhöhung der alveolär-arteriellen Spannungsdifferenz zu Stande kommen, die wohl die von uns beobachtete arterielle Untersättigung erklären kann, auch wenn die alveoläre Sauerstoffspannung gar nicht erniedrigt ist. Wahrscheinlich kommt es in der Norm während der Arbeit infolge einer erhöhten Kapillarisierung der Lungenalveolen zu einer beträchtlichen Erhöhung der Diffusionskonstante, die nur in dem von uns angeführten Fall zur Kompensation nicht ausreichte. Steigerung der Puls- und Respirationsfrequenz würde nicht im Stande sein, eine so bedingte arterielle Untersättigung zu beseitigen, auch fehlt der Reiz dazu, da die Diffusion der Kohlensäure sehr viel besser ist als die des Sauerstoffs. Es würde also erklärlich sein, daß in unserem Beispiel Puls und Atemfrequenz absinkt, bevor das arterielle Sauerstoffdefizit beseitigt ist. Diese Fragen könnten einer Lösung näher gebracht werden, wenn in Arbeitsversuchen gleichzeitig mit der arteriellen Sauer-

stoffsättigung die Sauerstoff- und Kohlensäurespannung in den Alveolen fortlaufend registriert würde. Meine eigenen Untersuchungen, die sich auf wenige Einzeluntersuchungen mit der Haldane-Priestleyschen Methodik beschränken, genügen noch nicht zu einem abschließenden Urteil. Es ist interessant, daß das Postulat einer vermehrten Kapillarisierung der Lungenalveolen während der Arbeit zur Vermeidung erheblicherer arterieller Untersättigung einer älteren Beobachtung von Hochrein und Matthes, daß nämlich der Blutgehalt der Lungen während der Arbeit zunimmt, eine teleologische Erklärung gibt.

Gelegentlich der Untersuchungen über die Geschwindigkeit des Abfalls der Sauerstoffsättigung in der Atempause wurde auch dem Anstieg der Sauerstoffsättigung nach Wiederbeginn der Atmung einige Beachtung geschenkt. Es konnte zunächst festgestellt werden, daß der Wiederanstieg der Sauerstoffsättigung nach einem Abfall auf gleiches Niveau unabhängig ist vom Lungenvolumen bei dem betreffenden Atemstillstand, wenn eine bestimmte Atemtechnik, erst rasche Ausatmung, dann kräftige Einatmung beim Wiederbeginn des Atmens, eingehalten wurde. Bei Arbeitsversuchen haben wir stets die Zeit gemessen, die vom Beginn der ersten Inspiration bis zur Wendung der Sauerstoffsättigungskurve vom Abfall zum Anstieg vergeht. Diese Zeit (τ) entspricht dem Zeitbedarf des Sauerstoffs vom Mund bis zum Erfolgsorgan, in unserem Falle bis zur Ohrkapillare. Sie setzt sich zusammen aus der Zeit, die die Luft braucht von der Zahnreihe bis zur Lungenalveole, der durch den Diffusionsvorgang verbrauchten Zeit und der Zeit, die das Blut durch Lungenvenen, linkes Herz und Arterien bis zum Ohr braucht. Betrachten wir eine Reihe von Atemstillständen, an deren Ende stets wegen der Dyspnoe maximal geatmet wurde, so können wir wohl die auf den Luftweg fallenden Zeitanteile als konstant annehmen, ebenso dürfte der Diffusionsvorgang immer die gleiche minimale Zeit beanspruchen. Gefundene Unterschiede des Wertes vor und nach körperlicher Arbeit würden also fast ausschließlich auf Änderung der Blutgeschwindigkeit zu beziehen sein. Überraschenderweise waren die von mir gefundenen Verkürzungen von τ nach Arbeit nur sehr gering. So betrug nach erschöpfendem Lauf auf der Rennbahn τ vor dem Lauf 3,8 Sekunden, unmittelbar nach dem Lauf 3,2; 3,4; 3,4; bald wieder 3,8 Sekunden (siehe auch Tabelle 1), obwohl der Sauerstoffverbrauch in der Atempause nach der Arbeit auf das Dreifache angestiegen war. Daraus läßt sich noch nicht der Schluß ziehen, daß die Stoffwechselsteigerung während der Arbeit in diesem Falle nicht durch Steigerung der Zirkulationsgeschwindigkeit zustande gekommen ist. Daß eine Steigerung des Minutenvolumens nicht zu einer stärkeren Verkürzung von τ führt, kann erstens daran liegen, daß während der Arbeit sich das Kaliber zentraler Gefäße erweitert [Lungenkapillaren und Lungenvenen (Hochrein und Matthes) linkes Herz], was zu einer Verlangsamung der Strömung trotz erhöhtem Stromvolumen führen kann, zweitens kann der

arterielle Zustrom zum Ohr bei erhöhtem Blutbedarf anderer Organe (Muskeln) abgedrosselt und verlangsamt sein.

Die Betrachtung einer großen Anzahl von Atemvolumenkurven führte uns die altbekannte Tatsache, daß der Mensch jede stärkere Beanspruchung der Lungen mit einer Vertiefung der Atemzüge und Verschiebung der respiratorischen Mittellage nach der Inspiration zu beantwortet, sehr deutlich vor Augen. Die große Bedeutung des Alveolarvolumens für die Abfallgeschwindigkeit der arteriellen Sauerstoffsättigung gibt für dieses Verhalten eine zweckmäßige Erklärung. Durch die Erhöhung des mittleren Alveolarvolumens wird der Vermehrung der Geschwindigkeit des Sauerstoffabtransportes entgegengewirkt. Es kommt so besonders in der Exspirationsstellung während der Arbeit nicht zu einem Überwiegen des Sauerstoffabtransportes und ein starkes respiratorisches Schwanken der Sauerstoffsättigung wird vermieden. Der geringere Ventilationseffekt des einzelnen Atemzuges bei erhöhter respiratorischer Mittellage wird durch die Vertiefung der Atemzüge mehr als ausgeglichen. Das Fehlen eines derartigen die Mittelkapazität bei Beanspruchung vermehrenden Reflexes führt beim narkotisierten Hund zur scheinbaren „Pneumonose" infolge ungenügender Ventilation des Alveolarraumes. Das Vorhandensein dieser Regulierung beim Menschen führt zu der außerordentlichen Konstanz der arteriellen Sauerstoffsättigung und zu dem Fehlen respiratorischer Schwankungen. Daneben führt, wie schon Krogh (12) fand, Vergrößerung des Alveolarraumes auch zu einer Verbesserung der Diffusionskonstante, wahrscheinlich durch Entfaltung der respiratorischen Lungenoberfläche. Die Form des Abfalles der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Atempause wird, abgesehen vom Stoffwechsel und vom Alveolarvolumen, noch durch einige andere Faktoren beeinflußt. So sahen wir nach künstlicher Hyperventilation regelmäßig einen tieferen Abfall der Sauerstoffsättigung. Die Abfallgeschwindigkeit war dabei, wenn mit einem Atemstillstand genau der gleichen Atemstellung verglichen wurde, nicht verändert. Das Verhalten erklärt sich zwanglos durch die infolge der Hyperventilation herabgesetzte arterielle CO_2-Spannung. Infolge der größeren Blutalkalose kann die Atempause länger anhalten, wodurch die arterielle Sauerstoffsättigung tiefer abfällt.

Atmung eines Stickstoff-Luftgemisches bewirkt in der Atempause ein schnelleres Abfallen der arteriellen Sauerstoffsättigung, entsprechend der Verminderung des Sauerstoffvorrates in den Alveolen. Es gelingt bei dem rascheren Sauerstoffabfall nur kürzere Zeit, den Atem anzuhalten, als bei der Vergleichsatempause gleicher Atemstellung. Es scheint also auch die Sauerstoffsättigung des Blutes, sei es direkt oder indirekt, einen Zwang zum Wiederatmen auszuüben. Wird nach der Stickstoff-Luftgemischatmung der Atem erst angehalten, wenn die Lungen sich wieder mit normaler Luft gefüllt haben, so kann der Atem länger angehalten werden und die Sauerstoffsättigung sinkt besonders tief ab, entsprechend

dem mit der Mangelatmung meist verbundenen Hyperventilationseffekt. Nach längerer Mangelatmung ist der Abfall auch schneller als in der Vergleichsatempause und besonders tief, wahrscheinlich besteht in diesen Fällen noch eine Verminderung der Sauerstoffsättigung des Venenblutes, der sich nach Aufhören der Mangelatmung langsamer ausgleicht als der des Arterienblutes. Während der Sauerstoffatmung bewirkt das Anhalten des Atems keinerlei Absinken des arteriellen Sauerstoffgehalts. Der Atem kann durchschnittlich zwei bis dreimal so lange angehalten werden als in der entsprechenden Atemstellung nach Atmung normaler Luft. Der Sauerstoffvorrat ist in dieser Zeit unerschöpflich. Die vielmals längere Dauer der Atempause zeigt wieder den Einfluß der Sauerstoffspannung des Arterienblutes auf die Atmungsregulation. Vielleicht haben diese Beobachtungen Bedeutung für gewisse sportliche Kraftleistungen, die im Zustand der Pressung bei angehaltenem Atem ausgeführt werden, wie Gewichtheben, 100-m-Lauf usw. Bei derartigen Leistungen ist in der Atempause während der Arbeit mit einer beträchtlichen Verminderung der arteriellen Sauerstoffsättigung zu rechnen. Ergometerversuche mit gleichzeitigem Atemanhalten haben mich davon überzeugt, daß am Ende der Atempause bei Abfall der Sauerstoffsättigung ein erhebliches Ermüdungsgefühl in den arbeitenden Muskeln auftritt, das sofort wieder verschwindet, wenn geatmet wird. Durch Sauerstoffatmung kurz vor der Kraftleistung läßt sich der Abfall der Sauerstoffsättigung in der Atempause völlig vermeiden. Es ist also vielleicht zu erwarten, daß dadurch eine Leistungssteigerung erzielt werden kann.

Die absoluten Zahlen für die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, die wir bei unseren normalen Versuchspersonen fanden, können aus den den Abbildungen beigegebenen Eichkurven ersehen werden. Wir sehen daraus, daß in der Atempause die Sauerstoffsättigung auf tiefe Werte abfällt. Die damit verbundene Cyanose war bei den Versuchspersonen auch an den Schleimhäuten deutlich sichtbar. Der fortlaufende Vergleich der arteriellen Sauerstoffsättigung mit der Gasspannung in den Lungenalveolen ist eines der wichtigsten vor uns liegenden Probleme. Die geeignetste Methode für derartige Untersuchungen ist die fortlaufende Registrierung der alveolaren Sauerstoff- und Kohlensäurespannungen mit dem Reinschen Gaswechselschreiber. Die Kenntnis der alveolaren Kohlensäurespannung, die man der arteriellen gleichsetzen kann, erlaubt bei dieser Methode die Umrechnung der arteriellen Sättigungsprozente in Spannungswerte und deren Vergleich von Zeitmoment zu Zeitmoment mit der alveolaren Sauerstoffspannung, wodurch eine fortlaufende Kontrolle der Lungenfunktion beim Menschen möglich ist. Im Tierversuch sind derartige Untersuchungen schon von Kramer und Sarre durchgeführt worden. Ihre Einführung in die Klinik verspricht Aufklärung mancher Unklarheit in der Frage der menschlichen Pneumonose. Uns steht ein Reinscher Gaswechselschreiber zur Zeit noch nicht zur Verfügung, wir haben uns daher

mit Einzelbestimmungen der alveolaren Gasspannung nach der Haldane-Priestleyschen Methode begnügen müssen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen bei Gesunden und Kranken wird später berichtet werden.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode beschrieben, die auf unblutigem Wege eine fortlaufende Registrierung der arteriellen Sauerstoffsättigung beim Menschen gestattet. Es wird besonders auf das Fehlen respiratorischer Schwankungen der arteriellen Sauerstoffsättigung beim Menschen hingewiesen und das Verhalten der Sauerstoffsättigung bei Sauerstoffatmung, Hyperventilation, Mangelatmung, beim Sprechen, Singen usw. eingehend beschrieben. Genauer wird der Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Atempause untersucht. Es zeigt sich dabei, daß bei einer Reihe von Atempausen in verschiedenen Atemstellungen die Geschwindigkeit des Abfalls der Sauerstoffsättigung eine Funktion des Alveolarvolumens während der Atempause ist. So ergibt die Registrierung des Sauerstoffabfalls zusammen mit einer genauen Atemvolumenschreibung bei einer Reihe von Atemstillständen bei körperlicher Ruhe eine neue Methode der Bestimmung der Residualluft und der Gesamtkapazität der Lunge. Bei gleichem Alveolarvolumen hängt die Geschwindigkeit des Sauerstoffsättigungsabfalls in der Atempause ab vom Sauerstoffverbrauch, kann also ein Maß der Stoffwechselgröße der Versuchsperson sein. So wurde in der Erholungsphase nach schwerer körperlicher Arbeit das Verhalten der Sauerstoffsättigung, des Sauerstoffverbrauchs in der Atempause, der Geschwindigkeit des Sauerstofftransports von der Lunge bis in die Kapillaren des großen Kreislaufs untersucht und die Bedeutung dieser Faktoren besprochen.

Literatur.

1) Hürter: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 1 (1912). — 2) Kramer, K.: Z. f. Biol. **96**, 61 (1935). — 3) Matthes, K.: Arch. f. exper. Path. **176**, 683 (1934). — 4) Rühl: Ebenda **164**, 695 (1932). — 5) Kramer u. Sarre: Z. f. Biol. **96**, 76—115 (1935). — 6) Matthes: Verh. d. dtsch. Ges. Kreislauff. 8. Tag, (1935), 117. — 7) Baumann: Klin. Wschr. **1935**, Nr. 306. — 8) Verzár: Biochem. Z. **141**, 21 (1923) und **151**, 246, (1924). — 9) Sarre, H.: Der Balneologe **2**, 101 (1935). — 10) Bohr: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 385 (1907). — 11) Sarre, H.: Z. f. Biol. **96**, 352 (1935). — 12) Krogh, M.: J. of Physiol. **49**, 271.

Aus dem Pharmakologischen Institut und der II. Medizinischen Klinik der Pázmány Péter Universität in Budapest.

Über die Amino-Nitrogen-Fraktionen des Blutes bei Gesunden und Kranken.

Von

A. Simon und **B. Zemplén.**

(Eingegangen am 27. IX. 1935.)

Im Jahre 1933 wies Danielson in Folins Institut nach, daß die Methode Folins zur Bestimmung der Aminosäuren im hämolysierten Blute nicht mit Sicherheit auch zur Bestimmung des Amino-N in nichthämolysierten, bloß extrahierten Filtraten anzuwenden ist[1]. Nach gründlicher Änderung beinahe aller Punkte des Verfahrens, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, erhielt er eine neue zuverlässige Methode, die den Beweis brachte, daß der Einwand des einen von uns, daß man durch einmalige Extraktion der Blutkörperchen nicht alle diffusiblen Aminosäuren aus diesen herausbekommt (Simon[2]), welcher allerdings auf Versuche mit der originellen Vorschrift von Folin gegründet war, nicht den Tatsachen entspreche. Außerdem fand er für den Amino-N-Gehalt des normalen, nicht hämolysierten menschlichen Blutes statt der hohen Werte von Folin und Svedberg[3] (5,0—5,9 mg%) viel geringere Werte (2,3—3,73 mg%).

In unseren Kontrollversuchen konnten wir uns von der Richtigkeit dieser Behauptungen überzeugen. Somit hat also unser damaliger Einwand nur als Anlaß zur Revision der Bestimmung gedient. Mit Recht betont Danielson, daß man durch Vermeidung der Blutkörperchen-Hämolyse nur den diffusiblen Amino-N aus den Blutkörperchen erhält; das undiffusible Glutathion aber, welches mit den Reagenzien des Verfahrens auch reagiert, und aller Wahrscheinlichkeit nach eine andere Funktion hat, als die diffundierten und größtenteils zu Nahrungszwecken dienenden Aminosäuren, nicht mitbestimmt wird.

Nur ein Einwand bleibt übrig. Sind wirklich alle in den Blutkörperchen frei existierenden Aminosäuren durch die Extraktion aus diesen herausdiffundiert worden, oder befinden sich trotz dem Auswaschen noch freie Aminosäuren im Innern der Blutkörperchen? Folin und Danielson bleiben uns die Beantwortung dieser Frage schuldig. In unseren Versuchen, ausgeführt mit Hunde- oder Schweineblut, gab das mit Natrium-Wolframat-Schwefelsäure oder mit Trichloressigsäure vom Eiweiß befreite Hämolysat der vorher dreimal extrahierten Blutkörperchen eine positive Xanthoprotein-

[1] Danielson, J. S.: J. of biol. Chem. **101**, 505 (1933). — [2] Simon, A.: Arch. f. exper. Path. **160**, 599 (1931). — [3] Folin, O. u. A. Svedberg: J. of biol. Chem. **88**, 715 (1930).

reaktion auch noch dann, wenn die Reaktion im eiweißfreien Filtrat nach Säurehydrolyse und Ausschütteln mit Äther im wässerigen Teil vorgenommen wurde. Nach Becher und Hermann[4] scheint dies auf das Vorkommen von aromatischen Aminosäuren hinzuweisen. Allerdings könnte nur ihre schonende Isolierung diese Möglichkeit zu einer Wirklichkeit umgestalten.

Wie es denn auch sei, eines steht fest, man kann mit der neuen Folin-Danielsonschen Methode die diffusible Amino-N-Fraktion des Blutes von den nicht diffusiblen trennen, und dies ist als ein wirklich großer Fortschritt zu bezeichnen. Im Laufe dieser Kontrolluntersuchungen tauchte der Gedanke auf, bei einer größeren Anzahl von Gesunden und insbesondere Kranken den Amino-N-Gehalt des Blutes nach der Hämolyse, wie auch ohne Hämolyse in extrahierten Filtraten zu bestimmen. Die Amino-N-Werte des Blutes von Kranken, mit Ausschließung des Glutathions, welche also nur die größtenteils zu Nahrungszwecken dienende Fraktion zeigen würden, sind bis heute unseres Wissens nach unbekannt. Außerdem wollten wir durch diese Untersuchungen die Frage beantworten, inwiefern die nach der Hämolyse erhaltenen Werte, also die bisher gemachten klinischen Bestimmungen, mit den Werten der ohne Hämolyse ausgeführten Versuche parallel gehen.

Betreffs der Methodik folgten wir in allen Einzelheiten der Danielsonschen Vorschrift[1]. Auch die nach der Hämolyse vorgenommenen Bestimmungen wurden gemäß den hier vorgeschlagenen Veränderungen durchgeführt. Die Amino-N-Konzentrationen der Vergleichslösungen waren: 0,03, 0,05 und 0,07 mg N pro ccm.

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen wiedergegeben.

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, bewegt sich der NH_2—N_2-Gehalt des nicht hämolysierten Gesamtblutes bei normalen jungen Menschen zwischen 2,66—3,95 mg%. Diese Zahlen zeigen mit den Danielsonschen Werten, laut welchen die NH_2—N_2-Werte bei 37 normalen jungen Menschen zwischen 2,3—3,73 mg% liegen, eine schöne Übereinstimmung. Einfluß des Geschlechtsunterschieds auf den Gehalt des Gesamtblutes auf diese Substanzen konnte nicht nachgewiesen werden. Solange der Amino-N-Gehalt des nichthämolysierten Gesamtblutes in unsern 21 und bei den 37 Normalfällen von Danielson den Wert von 4,0 mg% nie übersteigt, ist dies bei den 44 untersuchten pathologischen Bluten 28mal der Fall. Der höchste beobachtete Wert war 5,25 mg%.

Vergleicht man diese Zahlen mit denen des hämolysierten Gesamtblutes, so bemerkt man, daß der höchste Normalwert in diesen Untersuchungen 8,18 mg% war; und daß der Wert 8,0 mg% also die ungefähre obere Grenze des Normalwertes unter den 44 pathologischen Bluten nur ungefähr 13mal erreicht oder überstiegen worden ist. Es scheint also, daß

[4] Becher, E. u. E. Hermann: Deutsch. Arch. f. klin. Med. **171**, 547 (1931).

Tabelle 1. Amino-N-Gehalt des Blutes bei Gesunden.

Nr.	Alter und Geschlecht	Plasma in %	Nicht hämolysiert NH_2—N_2 in mg%		Plasma NH_2—N_2 in mg%	Hämolysiert NH_2—N_2 in mg%		Quotient Blutkörperchen Amino-N / Plasma Amino-N nach Hämolyse	Nicht diffusibles NH_2—N_2 der Blutkörperchen
			Gesamtblut	Blutkörperchen		Gesamtblut	Blutkörperchen		
1	28 ♂	55,0	3,51	2,73	4,15	6,80	10,04	2,04	8,31
2	34 ♂	53,4	3,42	1,32	5,25	5,95	6,75	1,43	5,43
3	34 ♂	51,8	3,93	2,17	5,56	6,51	7,55	1,49	5,36
4	24 ♂	53,4	3,72	0,90	6,17	7,38	10,29	1,39	9,39
5	26 ♂	50,0	3,48	1,14	5,83	7,63	9,44	1,62	8,30
6	26 ♂	47,2	2,66	negativ	5,84	6,24	6,61	1,13	6,61
7	21 ♂	53,1	3,95	1,98	5,69	7,00	8,48	1,49	6,50
8	26 ♂	50,7	3,93	0,91	6,86	6,26	6,62	0,97	5,71
9	21 ♂	55,4	3,48	0,80	5,62	5,64	5,65	1,01	4,85
10	23 ♂	53,2	3,61	1,53	5,44	6,89	8,54	1,58	7,01
11	23 ♂	50,0	3,65	1,46	5,84	6,29	6,74	1,15	5,28
12	27 ♀	56,9	3,72	1,76	5,20	7,55	10,65	2,05	8,89
13	23 ♀	56,5	3,45	0,73	5,55	6,65	8,09	1,46	7,36
14	30 ♀	50,0	3,58	1,86	5,31	6,32	7,34	1,38	6,48
15	21 ♀	57,5	3,53	1,55	5,00	6,66	8,91	1,78	7,36
16	22 ♀	55,2	3,88	1,42	5,86	6,75	7,83	1,34	6,41
17	22 ♀	48,1	3,90	2,52	5,37	7,15	8,78	1,64	6,26
18	30 ♀	52,4	3,86	1,70	5,78	6,93	10,30	1,78	8,60
19	23 ♀	55,0	3,34	0,20	5,91	7,39	9,20	1,56	9,00
20	22 ♀	56,5	3,05	negativ	5,80	8,18	11,26	1,84	11,26
21	22 ♀	51,8	3,86	2,07	5,53	8,17	11,01	1,99	8,94
Mittelwert:									
Männer . .			3,58	—	5,66	6,60	**7,88**	**1,39**	**6,61**
Frauen . .			3,62	—	5,53	7,18	**9,34**	**1,68**	**8,05**

die Extraktionsmethode öfters imstande ist, Abweichungen von der Norm zu zeigen, als das alte nach der Hämolyse ausgeführte Verfahren. Besonders auffallend ist der Unterschied in der Biermerschen Anämie, wo bei den sieben untersuchten Fällen die ohne Hämolyse durchgeführte Bestimmung fünfmal über der Norm liegende Werte lieferte, während die Zahlen nach der Hämolyse zwischen den normalen Grenzen lagen. Wir hoffen, daß diese Ergebnisse auch an größerem Material untersucht als einwandfrei bestätigt werden. Die Daten der beiden Bestimmungsarten laufen nicht immer parallel, so daß wir aus den Bestimmungen nach der alten Methode keine Schlußfolgerungen auf den Ausfall des Wertes mit dem neuen Verfahren ziehen können.

Auch die Blutkörperchen NH_2—N_2-Werte stimmen mit den zwei Methoden nicht immer überein. Lehrreich ist dies z. B. besonders bei Leukämien, wo der Wert des Gesamt-Amino-N, dessen größter Teil wenig diffundibel ist, in den Blutkörperchen sehr hoch ist. Zwischen der Menge des Gesamt- und des diffusiblen NH_2—N_2 in den Blutkörperchen konnte kein gesetzmäßiger Zusammenhang gefunden werden. In einigen Fällen erhielten wir für den Wert des diffusiblen Amino-N der Blutkörperchen

Tabelle 2. Amino-N Gehalt des Blutes bei Kranken.

Nr.	Alter und Geschlecht	Diagnose	Plasma in %	Nicht hämolysiert NH_2—N_2 in mg%		Plasma NH_2—N_2 in mg%	Hämolysiert NH_2—N_2 in mg%	
				Gesamtblut	Blutkörperchen		Gesamtblut	Blutkörperchen
1	38 ♂	Anaemia pernic.	71,0	4,98	5,05	4,95	7,25	12,92
2	58 ♀	„ „	60,8	4,26	1,58	6,00	6,90	8,31
3	38 ♀	„ „	68,7	5,25	3,10	6,25	7,35	9,60
4	64 ♀	„ „	70,3	4,70	4,71	6,34	8,00	11,08
5	43 ♀	„ „	70,6	2,61	negativ	4,96	7,29	12,89
6	38 ♀	„ „	83,5	5,03	„	6,43		
7	41 ♂	„ „	60,3	3,16	„	5,79	7,27	10,35
8	53 ♂	Myel. Leukaemia	65,0	4,75	4,28	5,00	10,60	21,00
9	35 ♂	„ „	56,1	4,53	2,44	6,18	8,22	13,75
10	76 ♂	„ „	65,5	3,99	1,71	5,25	9,21	16,69
11	48 ♂	„ „	59,4	4,88	1,99	6,84	10,18	15,05
12	75 ♀	Diabetes mell.	60,0	4,47	2,17	6,00	8,40	12,00
13	70 ♂	„ „	54,1	4,90	1,08	8,15	9,10	9,76
14	37 ♂	„ „	44,6	4,02	3,03	5,26	7,15	8,68
15	56 ♀	„ „	51,8	4,32			8,04	
16	74 ♀	Cholelythiasis	50,0	3,80	2,40	5,20	8,30	11,40
17	39 ♀	„	58,4	4,21	2,40	5,49	7,91	11,30
18	63 ♀	„	50,0	2,85	0,32	5,45	6,35	7,32
19	22 ♂	Ikterus simpl.	51,4	4,35	2,51	6,09	7,97	9,95
20	27 ♂	„ „	44,2	4,80	3,65	6,30	8,61	10,48
21	53 ♂	Salvarsan-Ikterus	55.6	4,17			6,23	
22	31 ♀	Tbc. pulm.	62,6	4,97	2,16	6,65	9,05	13,07
23	21 ♀	„ „	62,9	4,38	1,94	5,82	7,01	9,02
24	18 ♀	„ „ + Pleur. exsud.	76,9	2,77	0,77	2,96	5,30	14,77
25	54 ♂	Polycythaemia rubra	33,8	3,71	1,78	7,49	10,24	11,64
26	40 ♂	„ „	40,9	4,03	0,49	9,36		
27	44 ♂	Syringomyelia	58,9	4,60	3,82	5,15	7,95	11,90
28	35 ♀	Gastritis hypacida	60,0	2,85	negativ	5,10	6,70	9,10
29	38 ♂	Achylia gastr.	55,0	3,24	2,40	3,93	5,67	7,80
30	52 ♂	Lues. Insuff. aortae	59,6	5,00	3,35	6,10	7,55	9,72
31	26 ♂	Lymphogranulom.	58,1	3,90	2,38	5,00	7,80	11,69
32	32 ♂	Neurosis ventr.	50,0	3,78	2,02	5,55	8,80	12,06
33	15 ♂	Iridocyklitis	57,7	3,45	1,75	4,70	6,75	9,55
34	22 ♀	Neurasthaenia	56,2	3,69	2,09	5,00	7,30	10,25
35	22 ♀	Tonsillitis chr.	53,7	4,30	2,91	5,50	7,85	10,57
36	17 ♀	Pleuritis exsud.	64,0	3,24	0,60	4,70	6,45	8,62
37	38 ♀	Asthma bronch.	38,1	3,69	2,00	4,75	7,40	10,85
38	58 ♂	Cc. ventriculi	67,3	4,02	2,75	4,75	7,55	13,54
39	30 ♀	Pseudoleukaemia	79,3	4,80	negativ	6,14	6,54	8,59
40	21 ♂	Nephritis, nephrosis	74,5	4,05	1,88	4,80		
41	30 ♀	Grav. Glykosuria	62,2	4,43	2,72	5,45	7,58	11,06
42	17 ♀	Pleuritis exsud.	56,6	3,46	0,96	5,38	6,61	8,22
43	60 ♀	Lues chr.	56,7	3,92	1,40	5,84	9,75	14,87
44	53 ♀	Sclerosis multipl.	60,0	4,58	2,62	5,89	7,46	9,82

negative Zahlen. Da dieser Wert aus den Daten dreier Bestimmungen — der des Hämatocrits, des Gesamtblutes und des Plasmas — rechnerisch ermittelt wird, ist dieser negative Wert durch die Summation der Fehler der einzelnen Bestimmungen bei kleinem diffusiblen NH_2-N_2-Gehalt erklärlich.

Anläßlich einer früheren Untersuchung fanden wir im Jahre 1931 (Simon und Zemplén[5]), daß bei den Untersuchungen mit der originalen Folinschen Methode der Blutkörperchen-Amino-N-Gehalt sowie der Quotient $\frac{\text{Amino-N in den Blutkörperchen}}{\text{Amino-N im Plasma}}$ bei Frauen öfters höher liegt als bei Männern. In den jetzigen Fällen, bei denen wir mit der modifizierten Methode arbeiten, scheint dieser das Gesamt-Amino-N der Blutkörperchen und den Quotienten betreffende Unterschied auch bei Gesunden hervorzutreten, so daß wir unsere damaligen Beobachtungen, mit den jetzigen der geringeren Zahl wegen an sich nicht völlig beweiskräftigen Fällen nebeneinandergestellt, diese für richtig halten müssen. Bei den Kranken verwischte sich hier dieser Geschlechtsunterschied, da die vier untersuchten Leukämiefälle, die einen sehr hohen Blutkörperchen-Amino-N-Wert zeigten, alle Männer waren. Der Grund für diesen Geschlechtsunterschied liegt wahrscheinlich darin, daß das undiffusible Amino-N in den Blutkörperchen der Frauen im Durchschnitt höher ist als bei Männern. Gemäß unseren Untersuchungen erhält man im Mittel 8,05 für diesen Wert bei Frauen gegenüber 6,41 bei Männern. Dieser Befund scheint die Ergebnisse von Villela und Gomez[6] 1934 zu bestätigen, die bei Frauen öfters höheren Gesamtglutathion-Gehalt fanden als bei Männern.

Zusammenfassung.

1. An der Hand von 21 normalen und 44 pathologischen Fällen werden Daten mit Hilfe der Folin-Danielsonschen Methode über den Amino-N-Gehalt des Gesamtblutes, der Blutkörperchen und des Plasmas nach und ohne Hämolyse, aber nach der Extraktion der Blutkörperchen gegeben.

2. Die mit Vermeidung der Hämolyse vorgenommene Bestimmung scheint betreffs des NH_2-N_2-Gehaltes im Gesamtblut öfters Abweichungen von der Norm zu zeigen, als dies bei der bisher üblichen nach der Hämolyse ausgeführten Methode der Fall war.

[5] Simon, A. u. B. Zemplén: Arch. f. exper. Path. **161**, 478 (1931). — [6] Villela, G. G. u. Campos Gomez: C. r. d. Soc. d. Biol. **115**, 83 (1934).

Aus dem Pharmakologischen Institut der staatlichen Tung-Chi Universität, Shanghai. (Vorstand: Prof. Dr. G. Kuschinsky.)

Über die Wirkung luteinisierender Substanz auf die Funktion der lipoidhaltigen Zellen des Ovariums.

Von

G. Kuschinsky und Tang-sü.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. VII. 1935.)

Von Selye, Collip und Thompson[1] ist bei hypophysenlosen Ratten und Mäusen und von Leonard und Smith[2] bei hypophysenlosen Ratten nach Behandlung mit vorderlappenähnlicher Substanz aus Schwangerenharn (SHS) eine Luteinisierung der Thekazellen beschrieben worden ohne Ausbildung echter Corpora lutea und ohne Follikel. Collip[3] beobachtete dasselbe an ganz jungen Rattenweibchen. Hertz und Hisaw[4] beobachteten bei infantilen Kaninchen und Fevold und Hisaw[5] an unter 11 Tage alten infantilen Ratten das Fehlen einer Follikelreifung nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen (HVL)-Substanzen. Fevold und Hisaw konnten nach Zufuhr von luteinisierenden HVL-Substanzen kein Wachstum von Ovarien und Uterus bei infantilen Ratten beobachten. Fevold und Hisaw stellten ferner fest, daß die von der follikelstimulierenden Substanz getrennte luteinisierende HVL-Substanz und SHS in ihrer Wirkung weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Nach diesen Ergebnissen war mit der Möglichkeit zu rechnen, daß man an weiblichen Rattensäuglingen eine luteinisierende Wirkung auf die Ovarien ohne Follikelvergrößerung erzielen konnte. Im Falle des Gelingens einer Luteinisierung sollte dann versucht werden, eine Funktion der neugebildeten Zellen festzustellen. Die in diesem Sinne angestellten Versuche sind im folgenden geschildert.

Versuchsergebnisse.

1. Die Ausbildung von Luteinzellen ohne gleichzeitige Follikelreifung.

Als luteinisierende Substanz benutzten wir das Prolan* des Handels, das aus Schwangerenharn hergestellt ist. Die Behandlung der weiblichen Ratten wurde am 7.—8. Lebenstage begonnen. Die Tiere erhielten

[1] Selye, H., J. B. Collip u. D. L. Thompson: Endocrinology **17**, 494 (1933); Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **31**, 264 (1933). — [2] Leonard, S. L. u. P. E. Smith: Anal. Record. **58**, 175 (1934), zit. nach Endokrinologie **15**, 181 (1935). — [3] Zit. nach P. E. Smith, E. T. Engle u. H. H. Tyndale: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **31**, 744 (1934). — [4] Hertz, R. u. F. L. Hisaw: Amer. J. Physiol. **108**, 1 (1934). — [5] Fevold, H. L. u. F. L. Hisaw: Ebenda **109**, 655 (1934).

* Die benötigten Versuchsmengen wurden in dankenswerter Weise von der Firma Bayer zur Verfügung gestellt.

8—10 Tage lang je 25 RE Prolan subcutan und wurden am 17.—20. Lebenstage getötet. Die Ovarien und Uteri wurden gewogen und histologisch untersucht. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und zum Teil mit Sudan gefärbt. Es zeigte sich, daß die Gewichte der Ovarien der Versuchstiere nicht wesentlich größer, sogar zum Teil geringer waren, als die der Kontrolltiere desselben Wurfes (Tabelle 1). Histologisch war eine weitgehende Ausbildung von Luteinzellen im Sinne der Thekaluteinisierung zu beobachten. Aber auch das „Zwischengewebe" war mit sehr ähnlich aussehenden lipoidhaltigen Zellen angefüllt (Abb. 1 und 2). Eine Reifung der Follikel war nicht zu beobachten; im Gegenteil war die Zahl und die Größe der vorhandenen geringer als die der unbehandelten Tiere,

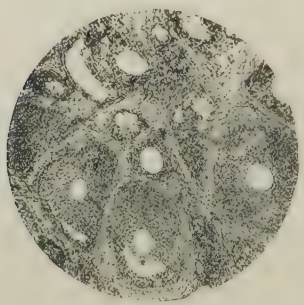


Abb. 1.

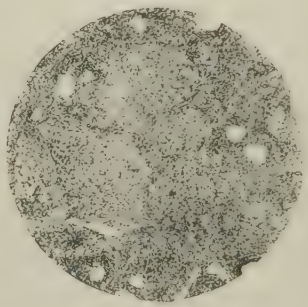


Abb. 2.

Abb. 1. Ovarium einer normalen 19 Tage alten Ratte. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 1:50.
Abb. 2. Ovarium einer 19 Tage alten, vom 7. bis 14. Lebenstag mit je 25 RE Prolan behandelten Ratte. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1. Keine Vergrößerung des Follikels. Luteinisierung der Granulosa- und Thekazellen und des Interstitiums.

daher war in zwei Fällen die Gewichtsverminderung eingetreten. Es ist übrigens bemerkenswert, daß auch die unbehandelten Kontrollen lipoidhaltige Zellen enthalten, allerdings in weit geringerem Maße als nach Prolan. Ein Teil dieser Zellen sieht den oben genannten Luteinzellen sehr ähnlich.

2. Über die Funktion der Luteinzellen.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, sind die Uterusgewichte vergrößert und die Scheide der Versuchstiere ist geöffnet. Es mußte also eine Sekretion der Ovarien stattgefunden haben. Danach war zu untersuchen, ob die Ovarien Follikelhormon oder Corpus-luteum-Hormon oder beides produziert hätten. Histologisch ließ sich am Uterus nur eine starke Verdickung der Muskulatur feststellen, während die Schleimhaut keine Besonderheiten erkennen ließ. Da nun Corpus-luteum-Wirkungen an der Uterusschleimhaut der Ratte sehr schwer festzustellen sind, versuchten wir den Nachweis der Corpus-luteum-Sektretion durch Fremdkörperreiz auf den Uterus zu führen.

Shelesnyak[6] hat an Ratten, die allerdings älter waren als unsere Versuchstiere, nach Behandlung mit SHS die bekannte Deciduombildung

[6] Shelesnyak, M. C.: Amer. J. Physiol. **104**, 693 (1933).

Tabelle 1.

	Zeit und Dosen der Behandlung	Alter in Tagen bei Beginn des Versuchs	Alter in Tagen bei Ende des Versuchs	Körpergewicht in g bei Beginn des Versuchs	Körpergewicht in g bei Ende des Versuchs	Gewicht in mg der Ovarien	Gewicht in mg der Uterus	Vagina offen + geschlossen —	Uterusreizung am Lebenstag
J 133	7.—14. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	19	17	26	13	39	+	—
J 134	7.—14 Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	19	17	26	14	49	+	—
J 135	Unbehandelt . . .	7	19	17	25	19	16	—	—
J 203	8.—15. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	8	20	13	26	10	45	+	—
J 204	8.—19. Lebenstag je 25 RE Prolan, 16.—19. Lebenstag je 1 ME Progynon .	8	20	12	23,5	12	90	+	16.
J 205	Unbehandelt . . .	8	20	12	25	6	22	—	16.
J 202	Unbehandelt . . .	8	20	15	29	9,5	21	—	—
J 220	7.—11. Lebenstag je 1 ME Progynon, 7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	18	15	26	16	119	+	11.
J 221	7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	18	14,5	24	13	105	+	11.
J 222	7.—11. Lebenstag je 1 ME Progynon .	7	18	14,5	25	5	26	+	—
J 225	7.—11. Lebenstag je 1 ME Progynon . 7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan	7	18	12	25	9,5	78	+	11.
J 226	7.—11. Lebenstag je 1 ME Progynon . 7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan	7	18	11	23	9	53	+	11.
J 227	7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	18	11	24	8	59	+	11.
J 228	7.—11. Lebenstag je 1 ME Progynon .	7	18	11	24	5	24	+	—
J 247	7.—16. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	19	10,5	20	3	33	+	—
J 250	Unbehandelt . . .	7	19	10	24	4	18	—	—
J 259	Unbehandelt . . .	7	18	10	18,5	2	15	—	—
J 387	7.—14. Lebenstag je 50 RE Prolan . .	7	17	7	11	2,4	11,4	—	11.*
J 388	7.—14. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	17	7	11	2,6	14	—	11.*
J 389	Unbehandelt . . .	7	17	7	13	3	13	—	—
J 390	Unbehandelt . . .	7	17	7	12	2,2	10,6	—	—
J 391	7.—14. Lebenstag je 50 RE Prolan . .	7	17	9	14	4,3	42,5	—	11.
J 392	7.—14. Lebenstag je 25 RE Prolan . .	7	17	8,5	13,5	3,4	34	—	11
J 393	Unbehandelt . . .	7	17	8	14	2,4	18	—	11.
J 394	Unbehandelt . . .	7	17	7,5	13,5	2,6	11	—	—
J 403	Unbehandelt . . .		18		24	6,5	19,5	—	—

* Reizung technisch nicht gelungen.

erzielen können. Nach der von ihm angegebenen Methode wurden bei unseren Versuchstieren (10 Stück) am 12. bzw 16. Lebenstage und am 5. bzw. 9. Tage der Prolanzufuhr eine Fadenschlinge in der Längsrichtung durch ein Uterushorn gezogen und die dem Mesometrium gegenüberliegende Wand durch Hin- und Herführen des Fadens gereizt. 5 bzw. 3 Tage nach der Reizung wurde die Prolanbehandlung noch fortgesetzt und die Tiere am 6. bzw. 4. Tag nach der Reizung getötet. In einigen Fällen wurde vom 1.—5. Tag der Prolanbehandlung täglich 1 ME Progynon gegeben, um das mögliche Fehlen einer Follikelhormonsekretion auszugleichen. Es ergab sich eine starke Vergrößerung des gereizten Hornes, also makroskopisch ein ähnliches Bild, wie bei der Deciduombildung. Mikroskopisch ließen sich jedoch keine Deciduazellen feststellen. Die Muskulatur war ganz beträchtlich verdickt. Am unbehandelten Tier wurde durch die Reizung keine Vergrößerung des Uterus erzielt.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Versuche zeigen, daß die Reaktionsfähigkeit infantiler Ovarien nicht nur nach dem Gewicht beurteilt werden darf. Eine histologische Untersuchung und eine Kontrolle der Uterusgewichte ist notwendig. In unseren Versuchen können wir aus der Reaktion von Uterus und Vagina schließen, daß eine Sekretion des Ovariums stattgefunden haben muß. Die Sekretion ist den Luteinzellen zuzuschreiben, da die sonst in Betracht kommenden Theka- und Granulosazellen zurückgebildet bzw. in Luteinzellen umgewandelt worden sind. Zur Frage, was sezerniert worden ist, müssen wir darauf hinweisen, daß eine alleinige Sekretion von Corpus-luteum-Hormon nicht zu einer Verdickung der Uterusmuskulatur und Öffnung der Vagina führen könnte, sondern daß wir diese Reaktionen auf Follikelhormonwirkung beziehen müssen. Corpus-luteum-Hormon kann erst nach Follikelhormonwirkung zur Geltung kommen. Dafür, daß die Ovarien unserer Versuchstiere, d. h. die Luteinzellen außer dem Follikelhormon auch noch Corpus-luteum-Hormon produziert haben, ließ sich kein Anhaltspunkt gewinnen, da Deciduabildung nicht auftrat. Es ist übrigens bemerkenswert, daß die Uteri trotz fehlender Deciduombildung lokal mit einer starken Verdickung der Muskulatur auf den Fremdkörperreiz reagierten. Die oben erwähnte, normalerweise schon vorhandene Luteinisierung der infantilen Ovarien führt uns zu der Annahme, daß dadurch die Follikelreifung beim jungen Tier gehemmt wird und daß durch Prolanzufuhr nur der schon vorhandene Zustand stärker ausgebildet wird. Man hat also durch die Prolanzufuhr nur eine quantitative Verschiebung erreicht. Ein schon vorhandener Zustand wird nur stärker ausgebildet. Das würde heißen, daß auch sonst schon beim infantilen Tier eine Sekretion von prolanähnlicher, d. h. luteinisierender Substanz stattfände. Wie wir wissen, ist das tatsächlich der Fall. Gerade der HVL des infantilen Tieres hat eine besonders hohe luteinisierende Kraft, wenn

man ihn auf ein anderes Tier überträgt (Lipschütz[7], Swezy[8] u. a.). Durch den hohen Gehalt an luteinisierender Substanz wird sein Transplatationseffekt größer, wenn man ihn auf ein Empfängertier überträgt, das im eigenen Bestande schon eine gewisse Menge follikelstimulierender Substanz enthält. Deshalb bekommt man gute Corpus-luteum-Bildung meist erst bei Ratten über 30–35 g Körpergewicht. Diese verstärkende Wirkung auch kleiner Mengen luteinisierender Substanz ist durch die Versuche von Evans und Mitarbeiter[9], sehr gut auch von Fevold und Hisaw[5] gezeigt worden, die mit getrennten und wieder vereinigten HLV-Hormonen arbeiteten. Wir sehen daraus, daß aus einem starken Transplantationseffekt nicht ohne weiteres auf eine starke Hormonproduktion überhaupt geschlossen werden darf, sondern daß durch einen starken Gehalt des HVL an luteinisierender Substanz allein schon ein starker Effekt erzielt wird.

Auf diese Weise kommen wir zu einer einheitlichen Auffassung über das gleichzeitige Vorhandensein von Luteinzellen in infantilen Ovarien und der starken luteinisierenden Wirkung des HVL. Es ist also nicht nötig, für den Sonderfall des infantilen Tieres zwischen Hormongehalt und Hormonabgabe zu unterscheiden[10]. Es scheint also, daß beim infantilen Tier das Verhältnis der luteinisierenden Substanz zur follikelstimulierenden zugunsten der ersteren verschoben ist. Es kommt deshalb nur zu einer Luteinisierung des Zwischengewebes und der Theka, erst mit fortschreitendem Alter kommt die follikelstimulierende Substanz mehr zur Geltung. Erst wenn beide vorhanden sind, kommt es zur Bildung von Corpora lutea.

Zusammenfassung.

1. Bei weiblichen Rattensäuglingen läßt sich durch Prolanbehandlung eine Luteinisierung des Ovariums erzielen.

2. Die Follikelbildung und -reifung wird gehemmt.

3. Diese Ovarien sezernieren eine dem Follikelhormon entsprechende Substanz; denn die Vagina ist geöffnet und die Uterusmuskulatur ist stark verdickt.

4. Durch Fremdkörperreiz läßt sich eine lokale Reaktion erzielen, Deciduazellen sind jedoch nicht vorhanden.

5. Die luteinisierende Substanz spielt anscheinend eine Rolle bei der Hemmung der Follikelreifung infantiler Ovarien, da zwischen den Luteinzellen prolanbehandelter und normaler Ovarien nur quantitative Unterschiede zu beobachten sind.

6. Die starke Transplantationswirkung infantiler HVL wird besprochen.

[7] Lipschütz, A.: Endokrinologie **13**, 90 (1933). — [8] Swezy, O.: Ebenda **18**, 619 (1934). — [9] Evans, H. M., M. E. Simpson u. P. R. Austin: J. of exp. Med. **57**, 897 (1933). — [10] Kuschinsky, G.: Arch. f. exper. Path. **162**, 183 (1931); A. Lipschütz: Endokrinologie **13**, 90 (1933).

Aus dem Pharmakologischen Institut der staatlichen Tung-Chi-Universität, Shanghai. (Vorstand: Prof. Dr. G. Kuschinsky.)

Über die Wirkung luteinisierender Substanz auf den Hoden.

Von

G. Kuschinsky und Tang-sü.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. VII. 1935.)

In einer anderen Arbeit haben wir[1] gezeigt, daß bei weiblichen Rattensäuglingen Behandlung mit vorderlappenähnlicher Substanz aus Schwangerenharn (Prolan) eine Luteinisierung des Ovariums ohne Follikelreifung zu erzielen ist und daß die dabei gebildeten Luteinzellen offenbar ein dem Follikelhormon entsprechendes Sekret abgeben. Danach war es von Interesse, zu untersuchen, in welcher Weise unter den gleichen Versuchsbedingungen die männlichen Keimdrüsen sich verhielten. Vor allem sollte das Augenmerk darauf gerichtet werden, ob es möglich war, auch bei männlichen Tieren eine der Luteinisierung entsprechende Veränderung zu erhalten bei gleichzeitiger Hemmung des generativen Epithels. Als das in Frage kommende zu beeinflussende Organ sahen wir die Zwischenzellen an. Ferner sollte geprüft werden, analog wie beim Ovarium, ob trotz Hemmung des generativen Epithels Funktionen des Hodens beobachtet werden konnten. In der Literatur sind häufig Angaben darüber gemacht, daß Prolan bzw. Schwangerenharnsubstanz (SHS) eine Vermehrung des Zwischengewebes zur Folge hat[2]. Auch ist dabei festgestellt worden, daß SHS. zu Degenerationen des samenbildenden Epithels führt. Gegen den Schluß, daß in diesen Fällen die Zwischenzellen (ZZ) durch Abgabe eines Hormons zu einer Vergrößerung der Samenblasen usw. geführt haben, läßt sich einwenden, daß auch durch Resorption des zugrunde gehenden Samenepithels dasselbe eintreten könnte. Bei einer Reihe von Versuchen wurde nur angegeben, daß die ZZ vermehrt worden sind, ohne die Funktion zu prüfen. Auch sind die in den Versuchen beobachteten Gewichtsvergrößerungen meist ein Zeichen dafür, daß das generative Epithel sich vermehrt hat. In den meisten Fällen ist Spermatogenese vorhanden oder vorhanden gewesen, so daß keine Schlüsse auf die Funktion der ZZ allein möglich ist.

---

[1] Kuschinsky, G. u. Tang-sü: Arch. f. exper. Path. **179**, 717, 1935). —

[2] Jongh, S. E. de: Pflügers Arch. **226**, 547 (1931); Fellner, Otfried O.: Klin. Wschr. **1932**, S. 447; Molien, M., F. E. d'Amour, R. G. Gustavson: Endocrinology **17**, 295 (1933); Smith, Ph. E. u. S. L. Leonhard: Anat. Record **58**, 145 (1934), zit. nach Endocrinologie **15**, 180 (1935); Evans, H. M., R. I. Pencharz u. M. E. Simpson: Endocrinology **18**, 607 (1934); Smith, Ph. E., E. T. Engle u. H. H. Tyndale: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **31**, 745 (1934).

Nach den Ergebnissen am weiblichen Tier konnten wir damit rechnen, daß bei Rattensäuglingen nach SHS-Behandlung trotz gleichbleibenden Gewichts des Hodens eine Funktion der ZZ sich würde nachweisen lassen. Wesentlich dabei würde sein, daß das samenbildende Epithel überhaupt noch gar nicht in Tätigkeit war, so daß keine Zerfallsprodukte das Ergebnis stören würden.

Versuchsergebnisse.

1. Die Wirkung von Prolan auf den Hoden von sehr jungen Ratten.

Als Versuchstiere dienten 6—8 Tage alte Ratten. Sie erhielten 7—10 Tage lang täglich 25 bzw. 50 RE Prolan*. Die Tiere wurden am 15. bzw. 18.—20. Lebenstage getötet, Hoden und Samenblase gewogen, die Hoden regelmäßig, die Samenblasen teilweise histologisch untersucht.

Tabelle 1.

Zeit und Dosen der Prolan-Behandlung	Alter in Tagen am		Körpergewicht in g bei		Hoden	Gewicht der	
	Beginn des Versuchs	Ende des Versuchs	Beginn des Versuchs	Ende des Versuchs	mg	Samenblasen in mg	Prostata in mg
J 146 7.—14. Lebenstag je 25 RE	7	19	12	27	115	19	—
J 147 7.—14. Lebenstag je 25 RE	7	19	12	28	109	22	—
J 148 Unbehandelt	7	19	11	26	118	10	—
J 149 Unbehandelt	7	19	11	26	126	8	—
J 148a Unbehandelt		19		23	105	5,5	—
J 148b Unbehandelt		20		20	93	7	—
J 207 8.—15. Lebenstag je 25 RE	8	20	14,5	28	104	24	—
J 208 8.—15. Lebenstag je 25 RE	8	20	13	26,5	110	25	—
J 206 Unbehandelt	8	20	15	29	128	8,5	—
J 209 Unbehandelt	8	20	12,5	26	110	8	—
J 217 7.—16. Lebenstag je 25 RE	7	18	15	25	176	55	46
J 218 7.—16. Lebenstag je 25 RE	7	18	15,5	26	171	47	48
J 219 Unbehandelt	7	18	14,5	25	136	9	14
J 223 7.—16. Lebenstag je 25 RE	7	18	12,5	25	142	47	34
J 224 Unbehandelt	7	18	10,5	24	93	10	10,5
J 246 Unbehandelt	24	38	30	55	118	10	26
J 336 21.—28. Lebenstag je 25 RE	21	33	21	32	270	31,5	58
J 337 21.—28. Lebenstag je 25 RE	21	33	21	28	320	52	61
J 338 21.—28. Lebenstag je 50 RE	21	33	20,5	27	320	50	58
J 339 Unbehandelt	21	33	21	30	102	7	10
J 356 24.—33. Lebenstag je 25 RE	24	36	22	38	310	34,5	70
J 357 Unbehandelt	24	36	20	31	94	4,5	7
J 399 6.—13. Lebenstag je 50 RE	6	15	10	16	43,5	7,5	5
J 400 6.—13. Lebenstag je 50 RE	6	15	10	16	53,5	16	7,2
J 401 Unbehandelt	6	15	10,5	19	52	5,5	3,5
J 402 Unbehandelt	6	15	9	16	38,5	4,5	2,7

* Die nötigen Versuchsmengen wurden uns in dankenswerter Weise von der Firma Bayer zur Verfügung gestellt.

Von einigen Hoden wurden besondere Fettfärbungen mit Sudan gemacht. Außerdem wurden 5 Tiere in etwas höherem Lebensalter behandelt (über 21 Tage), siehe Tabelle 1. Es ergab sich, daß in einigen Fällen die Hodengewichte nicht, in anderen Fällen wenig vergrößert waren (Tabelle 1). Bei den älteren Tieren war eine 2—3fache Vergrößerung zu beobachten. Die histologische Untersuchung zeigte in den behandelten Fällen eine manchmal stark ausgesprochene Vermehrung der Zwischenzellen (Abb. 1

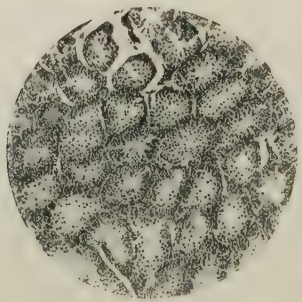


Abb. 1.

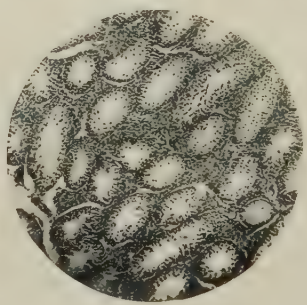


Abb. 2.

Abb. 1. Hoden einer normalen 18 Tage alten Ratte. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 1:50.

Abb. 2. Hoden einer 18 Tage alten, vom 7.—16. Lebenstag mit je 25 RE Prolan behandelten Ratte. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1. Die Zwischenzellen sind vermehrt. Das generative Epithel ist nicht verändert.

und 2). Dabei waren am spermabildenden Epithel keinerlei Veränderungen festzustellen. Es befand sich in demselben infantilen Stadium, wie das der Kontrolltiere.

2. Über die Funktion der mit Prolan behandelten Hoden.

Daß die Hoden tatsächlich ein Hormon produziert haben, geht aus der in Tabelle 1 gezeigten Vergrößerung der Samenblasen hervor. Auch wenn die Hodengewichte unverändert oder sogar vermindert waren, konnte man ein Ansteigen der Samenblasengewichte bis auf das 3—4fache beobachten. Histologisch zeigten die Samenblasen die nach Zufuhr von männlichem Hormon zu beobachtenden Veränderungen, also eine starke Epithelentwicklung, während die Muskulatur kaum Verdickungen erkennen ließ. Es war eine reichliche Sekretfüllung zu bemerken.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den Versuchen geht hervor, daß es gelingt, mit einer am weiblichen Tier luteinisierenden Substanz, dem Prolan, beim männlichen Rattensäugling eine Wirkung auf den Hoden zu erzielen, die sich allein auf die Zwischenzellen des Hodens erstreckt. Der spermabildende Apparat zeigt denselben infantilen Zustand wie ohne Prolanbehandlung. Gleichzeitig mit diesem ausgesprochenen Zwischenzellenwachstum ist eine Ver-

größerung der Samanblasen zu beobachten, so daß der Schluß naheliegt, diese Erscheinung auf die Tätigkeit der ZZ zu beziehen. Wir wissen, daß Prolan nicht direkt auf die sekundären Geschlechtsorgane wirkt; also muß der Hoden ein Sekret abgegeben haben, das die Samenblasen vergrößert hat. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieses Sekret von den stark vermehrten Zwischenzellen abgegeben wird, ohne daß die spermabildenden Zellen dabei beteiligt sind. In analoger Weise, wie früher am weiblichen Tier, betreffen die Veränderungen nicht das generative Epithel, sondern die lipoidhaltigen Zellen. Wir sahen also, daß die luteinisierende Substanz auch beim männlichen Tier eine besondere Funktion hat, und daß unter ihrer Einwirkung von den lipoidhaltigen Zellen hier wie dort offenbar ein Hormon abgegeben wird. Das in unseren Versuchen beim männlichen Tier abgegebene Hormon hat dieselben Wirkungen, wie das männliche Sexualhormon, also eine ausgesprochene Anregung der Epithelzellen der Samenblasen ohne Beteiligung der Muskulatur. Die weitgehende Parallelität der Prolanwirkungen am männlichen und weiblichen Tier lassen daran denken, ob auch beim männlichen Tier zwei verschiedene Hormone abgegeben werden, das erste unter der Einwirkung der follikelstimulierenden, das zweite unter der Einwirkung der luteinisierenden Substanz. In der Literatur sind solche Angaben[1] vorhanden, aber aus den soeben geschilderten Versuchen ist nichts Sicheres darüber abzuleiten.

Zusammenfassung.

1. Bei männlichen Rattensäuglingen bewirkt luteinisierende Substanz aus Schwangerenharn (Prolan) eine Vermehrung der Zwischenzellen ohne jede Beteiligung des Samankanälchenepithels.

2. Die Hoden sind nicht oder nur wenig vergrößert oder sogar verkleinert. In jedem Falle sind die Samenblasen als Zeichen der gesteigerten Hodenfunktion stark vergrößert. Das vom Hoden abgegebene Hormon wirkt auf die Samenblasenepithelien wie männliches Sexualhormon.

3. Die Abgabe des Hodensekrets ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Zwischenzellen zu beziehen.

4. Es wird auf die Parallelität der Einwirkung luteinisierender Substanz beim männlichen und weiblichen Tier hingewiesen. In beiden Fällen wirkt die luteinisierende Substanz nicht auf das Keimepithel, sondern nur auf die lipoidhaltigen Zellen.

Aus dem Pharmakologischen Institut der staatlichen Tung-Chi-Universität, Shanghai. (Vorstand: Prof. Dr. G. Kuschinsky.)

Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Sekretion des thyreotropen Hormons.

Von

G. Kuschinsky.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. VII. 1935.)

Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Sekretion des thyreotropen Hormons.

In früheren Untersuchungen wurde von G. Kuschinsky[1] gezeigt, daß die Wirkung des anorganischen Jods auf die Schilddrüse zum mindesten nicht allein auf einem direkten Angriff beruht, sondern daß durch Jod die Sekretion des thyreotropen Hormons verändert wird. Die Befunde sind von A. Loeser und K. W. Thompson[2] bestätigt worden, die an hypophysenlosen Tieren keine Jodwirkungen auf die Schilddrüse mehr feststellen konnten.

Nach diesen Ergebnissen war es von Interesse, auch andere Einwirkungen auf die Schilddrüse, auf ihren direkten oder indirekten Angriff zu untersuchen. Im folgenden wird deshalb über Versuche berichtet, die zeigen, ob durch Wärme und Kälte bewirkte Veränderungen auf dem Umweg über die Hypophyse (H.) verlaufen.

Der Einfluß der Außentemperatur auf die Schilddrüsenstruktur ist schon oft untersucht worden[3]. Es finden sich nach den vorliegenden Ergebnissen der Literatur unter Kälteeinfluß histologische Veränderungen der Schilddrüse, die auf eine Aktivierung hinweisen, d. h. erhöhte Epithelien und Kolloidschwund. Wärme führt dagegen zu einer Ruhigstellung der Drüse mit flachen Epithelien und Kolloidanhäufung. Diese Befunde sind nicht unwidersprochen geblieben. Insbesondere hat C. Hart[4] bei der Hausmaus gerade die entgegengesetzten histologischen Ergebnisse gehabt, hat allerdings für die Funktion der Drüse ähnliche Schlüsse gezogen wie die anderen. Wie auch Wegelin[5] betont, mögen diese Unterschiede auf verschieden langer Dauer der Temperatureinwirkung beruhen.

---

[1] Kuschinsky, G.: Arch. f. exper. Path. **170**, 510 (1933). — [2] Loeser, A. u. K. W. Thompson: Endokrinologie **14**. 144 (1934); Loeser, A.: Klin. Wschr. **1934**, S. 533. — [3] Literatur bei Trendelenburg, P.: Die Hormone **2**, 178 (Berlin, Springer, 1934); Cramer, W.: Fever, heat regulation, climate and the thyroid-adrenal apparatus, London 1928; Kenyon, A. T.: Amer. J. Path. **9**, 347 (1933). — [4] Hart, C.: Klin. Wschr. **1921**, S. 533; Pflügers Arch. **196**, 151 (1922). — [5] Wegelin, C.: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histologie **8**, 71. Berlin 1926.

Vor der Ausführung der eigentlichen Versuche war es notwendig, wegen der soeben genannten Widersprüche in der Beurteilung der Schilddrüse, deren Bilder nach verschieden langer Zeitdauer der Temperatureinwirkungen zu vergleichen.

1. Einfluß der Außentemperatur auf die Rattenschilddrüse.

Methodik. Für die Versuche wurden männliche Albinoratten eigener Zucht von 120—180 g Gewicht benutzt, nachdem sich gezeigt hatte, daß diese Gewichtsdifferenzen mit keiner Verschiedenheit des histologischen Bildes der Schilddrüse einhergingen. Es handelte sich um eine große Rasse, bei der ausgewachsene Tiere ein Gewicht von über 300 g haben. Die Ernährung war bei allen Versuchs- und Kontrolltieren gleichmäßig: Ungeschälter Reis, grünes Gemüse (ohne Schilddrüsenwirkung!), zweimal wöchentlich Fleisch. Bis zum Gewicht von etwa 80 g hatten die Tiere Milch erhalten.

Die Kältetiere wurden in Drahtkäfigen in einem ventilierten und elektrisch beleuchteten Kälteschrank bei + 4° C, die Wärmetiere in einem ventilierten und elektrisch beleuchteten Wärmeschrank bei 38—40° C gehalten. Beide Arten von Versuchstieren befanden sich also unter denselben Beleuchtungsverhältnissen. Außerdem wurde ein Teil der bei Zimmertemperatur (13—20° C) gehaltenen Kontrolltiere künstlichem Licht ausgesetzt. Es ließ sich aber kein Unterschied im Schilddrüsenbild gegenüber den bei diffusem Tageslicht gehaltenen Tieren feststellen.

Die Ratten Nr. 684—980 (s. Tabelle 1) wurden vom 25. Oktober 1934 bis 20. März 1935 untersucht. Die „normalen" Temperaturen schwankten zwischen 13 und 20° C. Nr. 028—047 wurden am 29. März untersucht, auch zu dieser Zeit war die Temperatur nicht über 20° C gestiegen. Bei Nr. 0312—0385 waren die „Normal"-Temperaturen 20—25° C (29. April bis 18. Mai). Nr. 0463—0466 nicht über 30° C (31. Mai).

Für die Versuche wurden 246 Ratten verwendet, 112 davon waren normale Kontrollen, 67 waren Wärmetiere und 67 Kältetiere. Zu jeder neuen Gruppe von Versuchstieren wurde eine neue Gruppe von Kontrolltieren verwendet. Die Schilddrüsen fast sämtlicher Versuchs- und Kontrolltiere wurden in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

a) Kritische Betrachtungen über die „normale" Schilddrüse der Versuchstiere und ihre Reaktionsfähigkeit unter verschiedenen Umwelteinflüssen.

Vor dem Bericht über Veränderungen der Thyreoidea unter Temperatureinfluß sind einige Bemerkungen über die Schilddrüsen der gebrauchten Ratten und ihre Reaktionsfähigkeit zu machen. Mit „aktiv" wird im folgenden die normale Rattenschilddrüse (Abb. 1) bezeichnet, die tätige Epithelien und mäßige Kolloidfüllung zeigt. „Sehr aktiv" bedeutet, daß die Epithelien höher und blasiger, das Kolloid geringer und schlechter färbbar ist als bei normalen Ratten. Die normalen Schilddrüsen sind in Shanghai „ruhiger" als die früher in Berlin beobachteten. Auch wenn die Tiere dasselbe Futter erhalten wie in Berlin (Brot, Hafer, Milch, Mohrrüben), blieb das histologische Bild dasselbe wie bei dem gewöhnlichen,

oben beschriebenen Futter. Aber auch die Reaktionsfähigkeit war in Berlin und Shanghai verschieden. Die in Berlin durch Behandlung mit Jodnatrium erzielte starke Aktivierung der Schilddrüse[1] ließ sich in Shanghai nicht oder nur in geringem Maße erzielen.

Auch sonstige von anderen Autoren beschriebene Reaktionen der Schilddrüse ließen sich nicht erzielen, z. B. die von Spence und Marine[6] beschriebene Hyperplasie nach Acetonitril. 16 Ratten mit einem Anfangsgewicht von etwa 75 g erhielten 4 Wochen lang (Oktober—November 1934) täglich je 15 mg Acetonitril subcutan. Nach dieser Behandlung ließ sich an Gewicht und Struktur der Schilddrüse keine sichere Veränderung feststellen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit Innes[7] und Mc Carrison[8] und Bruman und Mildwurf[9].

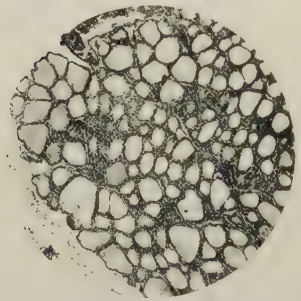


Abb. 1. Normale Rattenschilddrüse. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 47.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Reaktionsfähigkeit der Schilddrüsen irgendwelchen Einflüssen unterliegen kann, die noch nicht genau definiert sind. Dafür spricht insbesondere der verschiedene Ausfall von Versuchen aus demselben Laboratorium zu verschiedenen Zeiten (siehe Bruman und Mitteilung Marines bei Innes).

b) Einfluß der Kälte auf das Bild der Rattenschilddrüse bei verschiedener Dauer der Einwirkung.

Wurden die Ratten (je 2 Tiere) für 12 oder 24 Stunden der Kälte (— 4° C) ausgesetzt, so ließ sich keine nennenswerte Veränderung an ihren Schilddrüsen beobachten. Vielleicht war das „interstitielle" Gewebe vermehrt, d. h. die zwischen den Follikeln liegenden, kein Kolloid enthaltenden Zellhaufen, die wohl zu neu entstehenden Follikeln gehören. Auch nach 48 Stunden war von einer „Aktivierung" nichts zu beobachten (9 Tiere). Im Gegenteil fiel eine besonders gute Füllung mit gut färbbarem Kolloid auf. Nach 10–12 Tagen boten von 14 Tieren nur 2 ein etwa normales Bild, 1 Ratte hatte eine sehr aktive Schilddrüse, die übrigen 11 Tiere zeigten wenig aktive Drüsen mit reichlicher Kolloidfüllung (Abb. 2) und sehr guter Färbbarkeit des Kolloids.

Bei einer Kälteeinwirkung von 25 Tagen (14 Tiere) hatte sich das Bild völlig geändert. Eine Ratte hatte eine normale, 3 wenig aktive Schilddrüsen, während 10 Tiere zum Teil ganz enorme Veränderungen im Sinne einer Aktivierung aufwiesen. Das Kolloid war fast ganz verschwunden,

---

[6] Spence, A. W. u. D. Marine: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29**, 967 (1932), zit. nach Innes. — [7] Innes, I. R. M.: Endokrinologie **14**, 12 (1934). — [8] Mc Carrison, R.: Zitiert nach Innes. — [9] Bruman, F. u. A. Mildwurf: Z. f. d. ges. exper. Med. **96**, 228 (1935).

die Zellen waren hoch, zylindrisch, schlecht färbbar, Bilder, wie man sie nach sehr großen Dosen von thyreotropem Hormon beim Meerschweinchen zu sehen gewohnt ist (Abb. 3). Auch nach 30 Tagen) 3 Ratten) waren sehr stark aktive Schilddrüsen zu beobachten.

Zusammenfassend können wir sagen, daß unter Kälteeinwirkung in den ersten 10 Tagen eine Anreicherung von Kolloid und ruhige Zellen

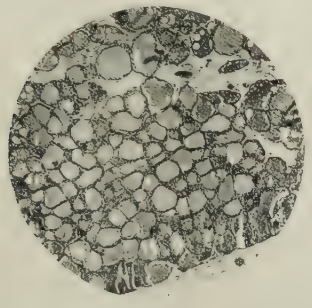


Abb. 2. Rattenschilddrüse nach 10 Tagen Kälte. Wenig aktiv mit reichlich Kolloid. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1.

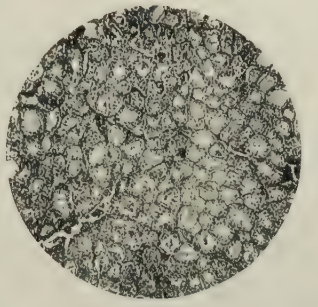


Abb. 3. Rattenschilddrüse nach 25 Tagen Kälte. Sehr aktiv. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1.

zu beobachten sind, nach 24—30 Tagen zeigen die meisten Schilddrüsen ein Bild lebhafter Tätigkeit.

Wurden Ratten nach 9—11 Tagen Aufenthalt in der Wärme für 1—3 Tage in die Kälte überführt, so fanden sich inaktive Schilddrüsen mit reichlichem Kolloid. Die Schilddrüsen glichen also denen von Tieren, die nur in der Wärme gehalten wurden (siehe unten).

c) Einfluß der Wärme auf das Bild der Rattenschilddrüse bei verschiedener Dauer der Einwirkung.

Wurden Ratten 4 bzw. 6 Tage (12 Tiere) einer Temperatur von 38—40° C ausgesetzt (kürzere Perioden siehe unten), so beobachtete man eine Vermehrung des Kolloids, die Zellen zeigten eine geringe Abflachung. Die Drüsen waren im allgemeinen ruhiger geworden als die normaler Kontrollen. Nach 14 Tagen Wärme (7 Ratten) waren die Follikel reichlich mit dunklem Kolloid gefüllt, die Zellen abgeflacht, nur an wenigen Stellen noch etwas aktiv. Im ganzen war also nach dieser Zeit die Schilddrüse völlig ruhig gestellt.

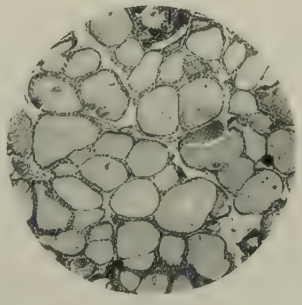


Abb. 4. Rattenschilddrüse nach 26 Tagen Wärme. Inaktiv, reichlich Kolloid. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1.

Bei 12 nach 23 bzw. 26 Tagen beobachteten Tieren war dasselbe in noch ausgesprochenerem Maße zu beobachten. Es waren keinerlei Zeichen von Aktivität mehr

vorhanden (Abb. 4). Nur 2 Drüsen waren aktiv. Um so bemerkenswerter war es, daß nach 33 Tagen von 11 untersuchten Tieren 6 wieder aktive Schilddrüsen zeigten, während 5 ruhig waren wie bei den vorher beobachteten Gruppen.

In Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß kurze Wärmeeinwirkung von 12, 24, 48 Stunden keine deutlichen Veränderungen hervorruft. Um einen größeren Wärmeeffekt zu erzielen, wurden deshalb 8 Ratten zunächst 11 Tage in der Kälte gehalten und darauf 24 und 48 Stunden der Wärme ausgesetzt. Bei dieser Anordnung ließ sich kein Unterschied gegenüber den nur in der Kälte gehaltenen Tieren feststellen. In beiden Fällen waren die Schilddrüsen allerdings nicht normal, sondern wenig aktiv, mit reichlich gut gefärbtem Kolloid gefüllt. (Die Hypophysen verhielten sich verschieden!, siehe unten.)

2. Einfluß der Außentemperatur auf den Gehalt der Rattenhypophyse an thyreotropem Hormon.

Wir wissen, daß wir den Gehalt an thyreotropem Hormon durch Jod und Thyroxin verändern können. Mit derselben Methodik[1] mußten wir imstande sein, auch Veränderungen des Hormongehaltes der Hypophyse bei unseren Versuchstieren festzustellen.

Zu diesem Zwecke wurden je 4, selten 3 H., auf einmal einem jungen Meerschweinchen von 100—200 g Gewicht subcutan mit einer Glaskanüle injiziert. Die Empfängerschilddrüsen wurden nach etwa 72 Stunden herausgenommen und in derselben Weise wie die Spenderorgane verarbeitet. Insgesamt wurden 43 Meerschweinchenschilddrüsen untersucht. Davon waren 9 unbehandelte Kontrolltiere, 15 mit normalen H. behandelte. 9 erhielten H. von Kältetieren und 10 solche von Wärmetieren.

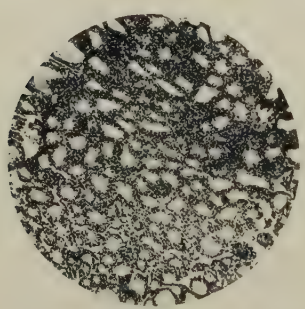


Abb. 5. Meerschweinchenschilddrüse nach Zufuhr von 4 Hypophysen normaler Ratten. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1.

Die mit normalen H. behandelten Meerschweinchen zeigten ziemlich gleichmäßige Reaktionen von ähnlichem Ausmaß, wie sie früher beschrieben wurden (Abb. 5). Bei der Aktivierung ist meist auch die Peripherie mitbeteiligt, allerdings wurden in zwei Fällen Veränderungen an der Peripherie vermißt. Das Kolloid ist fast immer noch erhalten und mäßig gut gefärbt. In Tabelle 1 wird der Grad der Aktivität der Zellen durch inaktiv, + bis +|+|+|+ ausgedrückt, ebenso die Beteiligung der Peripherie. Steigende Menge und Färbbarkeit des Kolloids werden durch steigende Zahl der +-Zeichen ausgedrückt.

a) Einfluß der Kälte auf die Hypophyse.

Nach 2 Tagen Kälteeinfluß zeigten die H. ungefähr dieselbe thyreotrope Wirkung wie normale. Das Kolloid der Empfänger war besonders gut gefärbt. Nach 10 Tagen war in 2 Fällen eine stärkere thyreotrope

Wirkung vorhanden als nach normalen Spendern. In je einem Falle nach 11 und 12 Tagen war die Wirkung im Bereich normaler Schwankungen. Nach 25 Tagen (3 Fälle) war der Effekt nicht stärker als bei normalen Spendern, nach 30 Tagen wirkten 3 Spender-H. nicht anders als normale.

Eine Kälteeinwirkung von 1—3 Tagen nach vorheriger Wärmeeinwirkung von 9—11 Tagen zeigte gleichfalls keine Veränderung in der thyreotropen Wirksamkeit.

b) Einfluß der Wärme auf die Hypophyse.

Nach 4 und 6 Tagen war in je einem Falle eine Abschwächung der thyreotropen Wirkung festzustellen. Eine andere Spendergruppe zeigte nach 4 Tagen Wärmeeinfluß keinen veränderten Effekt gegenüber normalen.

Nach 14 Tagen war kein thyreotropes Hormon in den Spender-H. nachzuweisen, d. h. das Empfängermeerschweinchen zeigte die inaktive Schilddrüse eines unbehandelten Tieres. Auch nach 23 Tagen wurde derselbe Befund erhoben (Abb. 6). 2 Gruppen, die 26 Tage der Wärme ausgesetzt waren, hatten gleichfalls fast unwirksame H., allerdings war ein größerer Effekt vorhanden als nach den vorher genannten Gruppen, der jedoch noch weit unter dem der normalen Kontrollen lag.

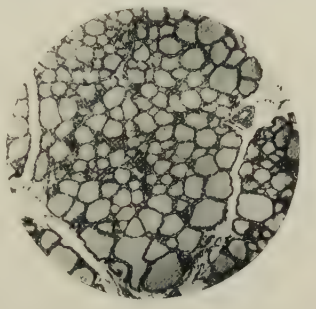


Abb. 6. Meerschweinchenschilddrüse nach Zufuhr von 4 Hypophysen von Ratten, die 23 Tage in der Wärme gehalten waren. Das Bild gleicht dem eines unbehandelten Tieres. Färbung und Vergrößerung wie Abb. 1.

In einer weiteren Gruppe hatten nach 25 Tagen 6 Spender-H. einen Effekt wie etwa 3—4 normale.

Wurden Ratten nach einem Aufenthalt von 11 Tagen im Eisschrank in den Wärmeschrank überführt, so war nach 24 und 48 Stunden kaum mehr eine thyreotrope Wirkung der Hypophyse festzustellen.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den geschilderten Versuchen geht hervor, daß unter Kälteeinfluß die Schilddrüse der Ratten keineswegs innerhalb weniger Tage aktiv wird, sondern daß es 3—4 Wochen dauert, bis eine dann allerdings sehr starke Aktivierung auftritt. Dem scheinbaren Ruhigwerden der Thyreoidea innerhalb der ersten 10 Tage der Kälteeinwirkung entspricht nicht eine Verminderung des Hormongehaltes der H., sondern die thyreotrope Wirkung ist nach 2 Tagen mindestens unverändert, nach 10 Tagen in 2 Fällen deutlich vermehrt. Nach 25 und 30 Tagen finden sich zum Teil sehr aktive Schilddrüsen, dagegen ist die Wirkung der zugehörigen H. nicht stärker als die normaler. Wir sehen, daß die früher für Jod- und Thyroxinwirkung beobachtete Parallelität zwischen dem Schilddrüsenbild des Spenders und dem Hormongehalt seiner H. in diesem Falle nicht vorhanden ist.

Tabelle 1.

Art und Dauer der Behandlung	Spenderschilddrüse	Empfängerschilddrüse			
			Aktivität der Zellen	Kolloid, Menge und Färbbarkeit	Beteiligung der Peripherie
Unbehandelt	711, 712, 713, 714 akt.	M 610	+ + +	+ + +	+ +
„	715, 716, 717 aktiv	M 611	+ +	+ + +	+
„	752 aktiv	M 617	+ +	+ +	·
„	753 ziemlich ruhig, einige aktive Stellen 754, 755 aktiv				
„	756, 757, 758 aktiv	M 618	+ +	· · +	·
„	759 inaktiv				
„	760, 761 aktiv	M 619	+	+ + +	+
„	762 aktiv (mehr als normal)				
„	775, 776, 777, 778 akt.	M 627	+ + +	+ +	+ +
„	818 aktiv, reichlich Kolloid	M 633	+ + +	+ + +	+
„	819, 820, 821				
„	4 Spender	M 635	+ + +	+ +	+
„	917 inaktiv	M 656	+ + +	+ + +	+ +
„	918, 919, 920 akt. reichl. Kolloid				
„	913, 914, 915, 916 akt.	M 657	+ + +	+ + +	+ +
„	4 Spender	M 662	+ + +	+ +	+
„	4 Spender	M 663	+ +	+ +	+
„	040, 041, 042 mäßig aktiv	M 675	+ +	+ + +	+ +
„	043 inaktiv (040 bis 043 haben reichl. Kolloid)				
„	044 aktiv, reichlich Kolloid	M 676	+ + +	+ + +	+
„	045 aktiv				
„	046 mäßig aktiv, reichlich Kolloid				
„	047 aktiv				
„	4 Spender	M 686	+ + +	+ +	+ +

Von weiteren 53 untersuchten Rattenschilddrüsen verhielten sich 39 Stück wie 711, 6 Stück etwa wie 759 und 8 Stück waren aktiver als normal.

Kälte, 12 Std.	660 aktiv, vermehrt. interstitielles Gewebe				
	661 aktiv, gut gefärbtes Kolloid				
1 Tag	662 aktiv, vermehrtes interstitielles Gewebe, blasses Kolloid				
	663 aktiv				

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Art und Dauer der Behandlung	Spenderschilddrüse	Empfängerschilddrüse			
			Aktivität der Zellen	Kolloid, Menge und Färbbarkeit	Beteiligung der Peripherie
2 Tage	664 aktiv 665 aktiv, viel interstitielles Gewebe				
2 Tage	691 aktiv, gut mit Kolloid gefüllt 692, 693, 694 wie 691	M612	+ + +	+ + +	+ +
2 Tage	684, 685, 686 wie 691	M613	+ + + +	+ + +	+ + +
10 Tage	973 wenig aktiv, reichlich Kolloid 974 wie 973 975 ruhiger als 973 976 wie 973	M673	+ + +	+ +	+ + +
10 Tage	977 wie 973 978 wie 973, stellenweise aktiver 979 aktiv 980 wie 973	M674	+ + +	+ +	+ + +
10 Tage	981 wenig aktiv 982 sehr aktiv				
11 Tage	0320 aktiv, reichlich Kolloid 0,321, 0322, 0323 wie 0320	M706	+ + +	+ + +	+
12 Tage	036 wenig aktiv, reichlich Kolloid 037 aktiv 038, 039 wie 036	M681	+ +	+ + +	(+)
11 Tage	0369 wenig aktiv, reichlich Kolloid 0370, 0371 wie 0369				
Kälte, 25 Tage	879 sehr stark aktiv 880 inaktiv, reichlich Kolloid 881 aktiv 882 wenig aktiv, reichlich Kolloid	M654	+ + +	+ + + +	+ + +
25 Tage	883 sehr stark aktiv 884, 885 aktiv 886 wenig aktiv, reichlich Kolloid	M655	+ + +	+ + + +	+ + +
25 Tage	887, 888 sehr aktiv				
25 Tage	799 aktiv, mehr als normal 800 sehr aktiv 801 aktiv, reichlich Kolloid, im ganzen normal 802 sehr aktiv	M637	+ +	+ + +	+ +

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Art und Dauer der Behandlung	Spenderschilddrüse	Empfängerschilddrüse			
			Aktivität der Zellen	Kolloid, Menge und Färbbarkeit	Beteiligung der Peripherie
30 Tage	796 sehr stark aktiv 797, 798 wie 796.	M636	+	++	+
1 Tag Kälte nach 11 Tagen Wärme	0372 inaktiv, reichl. gut gefärbtes Kolloid 0373, 0374, 0375 wie 0372	M725	++	+++	++
2 Tage Kälte nach 10 Tagen Wärme	0365 inaktiv, stellenweise aktive Zellen 0366 inaktiv, reichl. gut gefärbtes Kolloid 0367 wie 0366 0368	M724	++	+++	++
3 Tage Kälte nach 9 Tagen Wärme	0360 inaktiv, reichl. gut gefärbt. Kolloid 0361 wenig aktiv, reichl. gut gefärbt. Kolloid 0362, 0363 wie 0361	M723	++	+++	++
Wärme, 4 Tage	744 z. T. aktiv, z. T. wenig aktiv 745 inaktiver als normal, gestautes Kolloid 746, 747 wie 745	M621	+++	+++	+
4 Tage	748, 749, 750, 751 wie 745	M622	+	+++	–
6 Tage	740, 741 wie 745 742 inaktiv, z. T. akt. Zellen 743 wie 742	M620	++	+++	–
9 Tage	0326 inakt., reichl. Kolloid 0327 wenig aktiv, reichl. Kolloid 0328, 0329 wie 0327				
11 Tage	0266 aktiv 0267 inakt., reichlich Kolloid 0268 z. T. inaktiv, z. T. aktive Zellen 0269 fast inaktiv, reichlich Kolloid				
14 Tage	764 inakt., mit stark gefärbtem Kolloid 765 wie 764 766 im ganzen reichl. Kolloid im Zentrum sehr aktive Partien (adenomartig?) 767 wie 764 mit wenig. etwas akt. Follikeln	M625 norm. inakt.			

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Art und Dauer der Behandlung	Spenderschilddrüse	Empfängerschilddrüse			
			Aktivität der Zellen	Kolloid, Menge und Färbbarkeit	Beteiligung der Peripherie
14 Tage	769 wie 767 770 fast inaktiv, Zellen noch etwas hoch				
23 Tage	787 fast völlig inaktiv, Adenom! 788 inaktiv 789 fast inaktiv 790	M 632	normal		
25 Tage	6 Spender	M 634	++	+++	+
Wärme, 26 Tage	835 ruhig, reichl. Kolloid, Zellen etwas akt. 836 wie 835, Zellen aktiver 837 aktiv 838 inaktiv, reichlich Kolloid	M 652	++	+++	+
26 Tage	839 wie 836 840 wie 838 841 ak iv 842 wie 835	M 653	++	+++	—
33 Tage	823 ruhig, reichlich Kolloid 824 wie 823 825 aktiv 826 stellenweise aktiv 827, 828 aktiv 829 inaktiv 830 aktiv 832 stellenweise aktiv 833, 834 inaktiv				
1 Tag Wärme nach 11 Tagen Kälte	032 aktiv 033 inakt., reichlich Kolloid 034 sehr aktiv 035 aktiv	M 682	fast inakt.		
1 Tag Wärme nach 11 Tagen Kälte	0312 wenig akt., reichl. gut gefärbt. Kolloid 0313, 0314, 0315 wie 0312	M 702	+	+++	—
2 Tage Wärme nach 11 Tagen Kälte	028 029 wenig aktive Zellen, gut gefärbtes Kolloid 030, 031 wie 029	M 683	fast inakt.		
3 Tage Wärme nach 11 Tagen Kälte	0316 wenig aktiv, reichlich gut gefärbt. Kolloid 0317, 0318, 0319 wie 0316	M 705	+++	++	+

Zwei Möglichkeiten der Erklärung kommen dafür in Frage. Entweder gehen Hormongehalt und Sekretion nicht parallel, oder es sind trotz genügender Sekretion Hemmungsstoffe vorhanden. Die erste Erklärung würde sich sehr schwer in eine übersichtliche Anschauung hineinbringen lassen. Denn wir wissen ja nach den Befunden von G. Kuschinsky[1], daß nach Thyroxin wegen der gleichzeitigen Verminderung des Hormongehaltes der H. und Ruhigstellung der Schilddrüse auf eine verminderte Sekretion geschlossen werden muß; andererseits schließen wir aus denselben Gründen nach geeigneten aktivierenden Joddosen auf eine vermehrte Sekretion. A. Loeser[10] bestätigte diese Ansicht, indem er nach kleinen, hemmenden Joddosen gleichfalls an Vorderlappen und Schilddrüse eine Parallelität in der Hemmungswirkung fand.

Nach diesen Ergebnissen ist es schwer anzunehmen, daß in besonderen Fällen keine Parallelität vorhanden sei, zumal uns das Bestehen von hemmenden Substanzen im Serum bekannt ist. Anderson und Collip[11], Eitel und Loeser[12], Anselmino und Hoffmann[13], Herold[14]. Wir müßten also annehmen, daß in unseren Versuchen während der ersten 10 Tage der Kälteeinwirkung derartige Stoffe eine Aktivierung der Schilddrüse hindern. Diese Hemmung geht dann verloren, da bei normaler Sekretion der H. eine äußerste Aktivität der Schilddrüse besteht. Im Endeffekt würde also die Verminderung der Hemmungsstoffe dasselbe bewirken wie eine Vermehrung der H.-Sekretion.

Die Ergebnisse der Kälteversuche bis zu 10 Tagen stehen im Widerspruch zu den meisten Befunden der Literatur. Es sei aber auch an dieser Stelle auf die eingangs erwähnten Widersprüche über andere Schilddrüsenbefunde hingewiesen. Gerade die gleichzeitige Bestimmung der H.-Sekretion und des Schilddrüsenbildes kann uns einen Schritt weiter führen. Wir haben also Grund zu der Annahme, daß Hemmungssubstanzen für die verschiedene Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse eine Rolle spielen.

Die Versuche an Wärmetieren sind leichter zu deuten. Wir finden dort ein Absinken des Hormongehaltes der H. und gleichzeitig eine völlige Ruhigstellung der Schilddrüse, also hier sicher ein Parallelgehen von Hormonsekretion und -gehalt der H. Nach 4 und 6 Tagen ist erst eine Einschränkung, noch keine völlige Aufhebung der Sekretion der H. zu beobachten. Diese ist nach 14 Tagen deutlich ausgesprochen und auch in den meisten Fällen nach 25 Tagen vorhanden. Allerdings beginnen einige Schilddrüsen nach etwa 25 Tagen wieder aktiver zu werden, und auch die zugehörigen H. sind ein wenig wirksam.

---

[10] Loeser, A.: Arch. f. exper. Path. **176**, 697 (1934). — [11] Anderson, E. M. u. J. B. Collip: J. physiol. **82**, 11 (1934). — [12] Eitel, H. u. A. Loeser: Arch. f. exper. Path. **177**, 737 (1935); Klin. Wschr. **1934**, S. 1677 u. 1742. — [13] Anselmino, K. J. u. F. Hoffmann: Ebenda **1933**, S. 99. — [14] Herold, L.: Z. f. d. ges. exper. Med. **90**, 684 (1933).

Das Überführen aus Kälte in Wärme hat einen schneller hemmenden Effekt auf die H., denn schon nach 1 und 2 Tagen Wärme ist eine stärkere Hemmung der H. vorhanden als sonst nach 4 und 6 Tagen.

Zusammenfassung.

Die Reaktionsfähigkeit „normaler" Rattenschilddrüsen wird besprochen. Bei Ratten wird der Einfluß von Kälte bei verschieden langer Zeitdauer untersucht.

Innerhalb der ersten 10 Tage der Kälteeinwirkung wird das Bild der Schilddrüse „ruhiger". Nach etwa 25 Tagen zeigen die meisten Schilddrüsen sehr aktive Bilder.

Nach Wärmeeinwirkung werden die Schilddrüsen in den ersten Tagen ruhiger, im Laufe von 14 Tagen völlig inaktiv, um nach 26 und 33 Tagen zum Teil wieder aktiver zu werden.

Die Hypophysen der Kältetiere zeigen außer in 2 Fällen keine Veränderung der thyreotropen Wirkung gegenüber normalen, trotz verschiedener Schilddrüsenbilder.

Die Hypophysen von Wärmetieren haben nach 4 und 6 Tagen zum Teil eine herabgesetzte thyreotrope Wirkung. Nach 14 und 23 Tagen ist in einigen Fällen überhaupt keine Schilddrüsenwirkung mehr nachzuweisen. Nach 26 Tagen hatten die Hypophysen zum Teil wieder eine geringe thyreotrope Wirkung (entsprechend den wieder aktiven Schilddrüsen).

Auf Grund der Verschiedenheit der Schilddrüsenbilder und thyreotropen Wirkung der zugehörigen H. bei den Kältetieren wird die zeitweilige Anwesenheit von Hemmungsstoffen wahrscheinlich gemacht.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westfalen.

Die Behandlung des Lungenödems mit hypertonischen Lösungen.

Von

Hermann Freund.

(Eingegangen am 14. IX. 1935.)

Hypertonische Lösungen sollen Wasser aus dem Gewebe ins Blut hineinziehen. In der Therapie werden bisher hochprozentige Lösungen von Kochsalz oder Zucker eingespritzt, die diesen Zweck rein osmotisch — bis zum erzielten Ausgleich — erfüllen. Soweit nicht der Zucker in der Herzbehandlung als Nährmaterial wirken sollte, waren wohl in der Hauptsache das Lungenödem[1], die Diurese, vielleicht auch die Hirnschwellung, ferner die Gerinnungsförderung durch die Thrombokinase der Gewebsflüssigkeit Gegenstand dieser Behandlung. Dazu kam die von Stejskal[2] eingeführte „Osmotherapie" mit der Indikationsstellung der unspezifischen Reiztherapie, wobei die aus dem Gewebe ausgeschwemmten plasmafremden Stoffe eine ähnliche Wirkung auslösen wie die parenterale Zufuhr. In dieses letzte Gebiet gehört auch eine empirisch gefundene und nach den klinischen Erfahrungen an kranken Tieren und an Menschen besonders wirksame neuere Form der Injektionsbehandlung, über die vor einigen Jahren berichtet wurde[3]. Diese als „AOI" bezeichnete Lösung nach Dr. Bertram wird am Tier in etwa 10fach hypertonischer Lösung angewandt, am Menschen etwa halb so stark; sie enthält — neben anderen hier außer Betracht bleibenden Bestandteilen — hauptsächlich essigsaures und etwas schwefelsaures Natrium. Der Unterschied dieser Salze von den sonst meist gebrauchten Zucker- und Kochsalzlösungen liegt in ihrer Stellung in der Hofmeisterschen Anionenreihe. Daraus ergab sich die Fragestellung, ob nicht die entquellende Wirkung hypertonischer Salzlösungen den Erfolg maßgebend beeinflussen kann. Denn hier tritt zu der rein osmotischen Wirkung noch die Entquellung der Kolloide; und es ist außerdem zu berücksichtigen, daß neben der Wasserbewegung eine starke Salzeinwanderung in die Kolloide stattfindet[4], wie am Gelatinemodell gezeigt werden konnte. Damit ist möglicherweise eine Verstärkung, Verlängerung und vielleicht auch Abwandlung der Wirkung gegeben.

---

[1] van den Velden: Handb. d. Ther. Bd. 2, S. 560 u. 576 (1927); Muntsch: Leitfaden der Pathol. u. Ther. der Kampfgaserkrankungen 1932; W. Fischer: Diss. Münster 1935 (dort auch Schrifttum). — [2] Stejskal: Dtsch. med. Wschr. **1921**, S. 446; „Neue therapeut. Wege" (Wien u. Leipzig 1924). — [3] Freund, H.: Dtsch. med. Wschr. **1933**, Nr. 11; Thurn: Diss. Münster 1934; Hartwich u. Schulze-Bünte: Dtsch. med. Wschr. **1934**, Nr. 25. — [4] Lensing: Diss. Münster 1934.

Vergleichende Voruntersuchungen am normalen Kaninchen zeigten einerseits die überlegene Wirkungsstärke hypertonischer Lösungen entquellender Salze und ließen andererseits erkennen, daß mit Rücksicht auf die Giftigkeit das essigsaure Natrium praktisch allein in Betracht kommt[5]. Es wirkt blutdrucksteigernd und erregt die Atmung, — dies trotz seiner alkalischen Reaktion, was besonders bemerkt werden muß. Blutverdünnung und Diurese sind stärker als bei entsprechenden Kochsalzlösungen. Sulfate und Phosphate sind zwar in dieser Richtung dem Acetat überlegen, schädigen aber stärker, können also nicht in ausreichender Menge zugeführt werden. Überdies ist Sulfat nicht ausreichend löslich. Am Kaninchen kommen nach der intravenösen Einspritzung von Natriumacetat, ähnlich wie beim Kochsalz, gelegentlich leichte Temperatursteigerungen vor.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde der Versuch gemacht, die Überlegenheit des Acetats gegenüber dem Chlorid therapeutisch zu erproben. Der Gegenstand der Behandlung war die Verhütung des experimentellen Lungenödems, das beim Kaninchen durch große Gaben von Adrenalin in die Vene erzeugt werden kann.

Über diese Form des Lungenödems hat ausführlicher unter Berücksichtigung des Schrifttums Luisada[6] berichtet. Wie bei der Entstehung des Lungenödems überhaupt, kommen auch bei dem Adrenalinlungenödem eine Reihe von Bedingungen zusammen. Die reine Stauung durch Überlastung des gegen den hohen Druck arbeitenden linken Herzens kann abgelehnt werden, da das Ödem auch auftritt, wenn die arterielle Drucksteigerung durch Ergotamin verhindert wird, und da umgekehrt durch Hypophysin die Ödembildung herabgesetzt oder verhütet wird, obwohl dabei die Blutdruckwirkung eher verstärkt ist. Eine Beteiligung zentralnervöser Apparate ist sowohl durch die Gegenwirkung hypnotischer Mittel als auch der operativen Ausschaltung bestimmter Hirnstammteile[7], sowie durch die Steigerung der Ödembereitschaft durch Erregungsmittel des Atemzentrums bewiesen. Da wir vom Adrenalin die zentralen Wirkungen auf Atmung und auf die Wärmeregulation[8] kennen, so könnte auch ein zentraler Angriffspunkt dabei in Betracht kommen. Ferner muß mit der Möglichkeit einer von Lunge oder Herz ausgehenden reflektorischen Erregung dieser Zentren gerechnet werden, wie ja für das Lungenödem überhaupt seine reflektorische Entstehung sehr wahrscheinlich gemacht ist[9]. Die ausführende Bahn dieser Reflexe dürfte wohl der Vagus sein; denn durch Reizung der Vagusendigungen auf chemischem Wege läßt sich bekanntlich leicht Lungenödem erzeugen, was therapeutisch zur Atropinbehandlung bestimmter Formen von Lungenödem geführt hat. Mit der Möglichkeit einer Wirkung des Adrenalins auf periphere Nervenendigungen ist also gleichfalls zu rechnen. Sicher kommt wohl aber noch eine periphere Gefäßwirkung, die möglicherweise unmittelbar die Lungengefäße trifft, hinzu, welche der zweiten Phase der Adrenalinwirkung entspricht: große Adrenalindosen bewirken nach Abklingen der Blutdrucksteigerung ein starkes Absinken des Blutdrucks, woran kleine Arterien und Kapillaren beteiligt sind. (Es sei auch an die Glaukombehandlung mit Einträufelung starker Adrenalindosen erinnert, für die wohl nur diese Nachwirkung eine verständliche Erklärung abgibt.) Gerade dieser letzte Punkt — die Beteiligung einer peripheren

[5] Hessbrügge: Diss. Münster 1935; Fischer, W.: Diss. Münster 1935. — [6] Luisada: Arch. f. exper. Path. **132**, 313 (1928) (mit Schrifttum). — [7] Glass: Ebenda **136**, 88 (1928). — [8] Freund, H.: Ebenda **65**, 225 (1911); Koch (unter Freund): Diss. Heidelberg 1922; ferner Blasum: Diss. Münster (in Vorbereitung), W.-S. 1935/36. — [9] Wassermann: Klin. Wschr. **1933**, S. 1615 und Wiener Arch. f. inn. Med. **24**, 1 (1934).

Gefäßschädigung an dem Zustandekommen des Lungenödems durch Adrenalin — läßt dieses als ein brauchbares experimentelles Versuchsbeispiel für andere Formen entzündlichen Lungenödems erscheinen.

Wir hielten uns in den folgenden Versuchen an die Angaben Luisadas[6], der in einer Tabelle die nach seinen Erfahrungen zu tödlichem Lungenödem führenden Adrenalingaben für verschieden schwere Tiere zusammengestellt hat. Bei Tieren bis zu 1000 g wird tödliches Lungenödem durch etwa 0,4 mg pro kg hervorgerufen, mit ansteigendem Gewicht sinkt die pro kg notwendige Adrenalinmenge auf 0,25 mg pro kg. Unsere Vorversuche bestätigen die Angaben Luisadas[6]: in allen unseren Normalversuchen, also in 100%, führte diese Dosierung nach etwa 8 Minuten bis etwa 2 Stunden zu tödlichem Lungenödem. Es muß erwähnt werden, daß Glass[7] mit der Gabengröße Luisadas nur eine Mortalität von 90% erreicht hat und deshalb wesentlich höhere Adrenalinmengen zu seinen Versuchen über die Abhängigkeit des Lungenödems vom Nervensystem anwandte. Bei der kurzen Frist zwischen ersten Anzeichen des Lungenödems und tödlichem Ausgang kam eine Behandlung nicht in Betracht. Wir gingen so vor, daß wir mit der hypertonischen Lösung vorbehandelten und 5 Minuten nach Beendigung der Salzzufuhr die Adrenalininjektion folgen ließen. Wir verwandten Lösungen, die etwa 20fach hypertonisch waren, Natriumchlorid in 18%iger Lösung und Natriumacetat, kristallwasserfrei, in 28%iger Lösung*. Innerhalb 5 Minuten wurden jeweils 10 ccm injiziert. Von der käuflichen Lösung von synthetischem salzsaurem Suprarenin, die in 1 ccm 1 mg enthält, wurde die errechnete Gabengröße so injiziert, daß 0,2 ccm in 10 Sekunden gespritzt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Geschlecht	Gewicht in g	Injizierte NaCl-Lösung in ccm	Injizierte Adrenalinlösung in ccm	Adrenalinmenge pro kg Tier	Erfolg	Bemerkungen
Weiblich	2160	10	0,56	0,26	überlebt	
Männlich	1550	10	0,45	0,29	„	
„	1330	10	0,40	0,31	„	
Weiblich	1210	10	0,40	0,33	„	Etwas Zittern
Männlich	2680	10	0,60	0,22	Exitus	Lungenödem
„	2190	10	0,60	0,22	„	„
Weiblich	1680	10	0,50	0,29	überlebt	
Männlich	1540	10	0,45	0,29	Exitus	„
Weiblich	1720	10	0,50	0,29	überlebt	
„	1910	10	0,55	0,29	„	

* Nach Lensing[4] macht eine Lösung mit 12% Natriumacetat + $3\,H_2O$, die einer Konzentration von 7% Natriumacetat entspricht, die gleiche Gefrierpunktserniedrigung wie eine fünffach hypertonische Kochsalzlösung. Es wurden vierfach höhere Konzentrationen hergestellt, wobei wohl die Natriumacetatlösung einen geringeren Grad der Hypertonie haben wird als die Kochsalzlösung.

Tabelle 2.

Geschlecht	Gewicht in g	Injizierte Acetatlösung in ccm	Injizierte Adrenalinlösung in ccm	Adrenalinmenge pro kg Tier	Erfolg
Männlich	1875	10	0,54	0,29	überlebt
Weiblich	2125	10	0,58	0,27	„
Männlich	1820	10	0,51	0,28	„
Weiblich	2035	10	0,55	0,27	„
„	1910	10	0,55	0,29	„
„	1780	10	0,50	0,28	„
Männlich	2150	10	0,60	0,28	„
Weiblich	1430	10	0,45	0,31	„
Männlich	1370	10	0,40	0,29	„
Weiblich	1520	10	0,45	0,29	„

Ergebnis: Die Kochsalzlösung hat die Mortalität auf 30% herabgedrückt, während das Natriumacetat alle Tiere am Leben erhielt.

Auch bei Steigerung der Adrenalingaben zeigte sich das Natriumacetat noch wirksam, reichte aber nicht aus, um alle Tiere zu retten. Es wurde daher der Versuch gemacht, die entquellende und abdichtende Wirkung des Calciums mit der Wirkung der Hypertonie zu verbinden. Dies scheiterte zunächst an der zu starken Herzschädigung durch die Calciumionen. Wir machten uns deshalb die Erfahrungen von Sjollema, Seekles und van der Kaay[10] zunutze, welche an Kälberherzen die Entgiftung der Calciumionen durch Magnesium untersucht haben. Sie fanden als optimales Mischungsverhältnis von Calciumchlorid zu Magnesiumchlorid die Mischung 4 : 1,5. In den folgenden Versuchen wurde für jede einzelne Injektion folgende Mischung verwandt: Natriumacetat (mit 3 Kristallwasser) 4,8 g auf 10 ccm Aqua bidestillata; Calciumacetat (mit 6 Kristallwasser) in 10%iger Lösung: 4 ccm; Magnesiumchlorid (mit 6 Kristallwasser) in 10%iger Lösung: 1,5 ccm.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Geschlecht	Gewicht in g	Injizierte Acetatlösung in ccm	Injizierte Ca Mg-Lösung in ccm	Injizierte Adrenalinmenge in ccm	Adrenalinmenge pro kg Tier	Erfolg
Weiblich	2530	10	4	1	0,39	überlebt
„	2300	10	4	1	0,41	„
Männlich	3830	10	4	2	0,52	„
Weiblich	1720	10	4	1	0,58	„
Männlich	1510	10	4	1	0,66	„
„	1350	10	4	1,2	0,89	Exitus n. 14 Std.
Weiblich	1180	10	4	1	0,84	überlebt
Männlich	930	6	4	1	1,08	Exitus n. 10 Std.
Weiblich	1020	6	4	1	0,98	überlebt
Männlich	1200	10	4	1	0,83	„

[10] Sjollema, Seekles u. van der Kaay: Biochem. Z. **244**, 3 (1931).

Die Tabelle zeigt, daß die Verhütung des Lungenödems durch diese Lösung noch bei Adrenalinmengen gelingt, die zwei- bis dreimal so hoch sind, als nach unseren Normalversuchen unbedingt tödlich wirkende.

Es sei dazu bemerkt, daß eines der beiden gestorbenen Tiere nicht die volle Dosis des Natriumacetats bekam, und ferner, daß beide durch Zufall weiße Kaninchen waren, die in dem Rufe stehen, im allgemeinen weniger widerstandsfähig zu sein. Nach Luisadas[6] Tabelle war die für diese Tiere tödliche Adrenalinmenge 0,4 bzw. 0,35 mg und sie erhielten 1,2 bzw. 1,0 mg und überlebten die Einspritzung, verglichen mit unseren Normalversuchen, ungewöhnlich lange.

Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, daß sich die entquellende Wirkung geeigneter Anionen und Kationen in einer wesentlichen Verstärkung der rein osmotischen Wirkung hypertonischer Lösungen äußert. Dies dürfte für alle ihre Anwendungsgebiete gelten. Über die praktische Anwendbarkeit des Natriumacetats liegen bereits, wie eingangs erwähnt, klinische Erfahrungen vor, welche die Unschädlichkeit einer Injektion von 60 ccm (unter Umständen zweimal täglich) einer 5fach hypertonischen Lösung bewiesen haben[11]. Wieweit bei bestehendem Lungenödem durch Behandlung mit hypertonischen Lösungen noch ein günstiger Erfolg erreichbar ist, geht aus unseren Untersuchungen nicht hervor; aber auch die vorbeugende Wirkung ist bedeutsam, da bekanntlich das Kampfgasödem erst mehrere Stunden nach der Vergiftung sich ausbildet. Aus äußeren Gründen war es leider unmöglich, die Beeinflussung des Kampfgasödems zu untersuchen. Auch die acidosewidrige Wirkung der alkalischen, als starker Puffer wirkenden Acetatlösung läßt dabei einen guten Heilerfolg erwarten.

Zusammenfassung.

Bei der Verhütung des experimentellen Lungenödems, das bei Kaninchen durch intravenöse Adrenalininjektion entsteht, erweisen sich hypertonische Lösungen entquellender Salze als wesentlich wirkungsstärker als entsprechend konzentrierte Kochsalzlösungen.

[11] Löwenstein: Dtsch. med. Wschr. **1933**, Nr. 11; Hartwich u. Schulze-Bünte: Ebenda **1934**, Nr. 25; Schwerbrock: Diss. Münster (in Vorbereitung).

Zur Methodik der Bestimmung der Blutgerinnungs-Geschwindigkeit.

Von

Otto Riesser und **Alfred Nagel** (Breslau).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. VII. 1935.)

Die genaue Bestimmung der Blutgerinnungszeit gehört zu den schwierigeren Aufgaben der biologischen Methodik. Das hat seinen Hauptgrund darin, daß die Gerinnung an sich eine Schädigungsfolge ist, und daß es darauf ankommt, diese die Gerinnung auslösende Schädigung zu dosieren. An der großen Zahl der Apparate und Methoden, die man im Schrifttum und insbesondere in den Handbüchern[1] findet, kann man schon erkennen, daß die Suche nach einer vollkommenen Lösung der Aufgabe auch heute noch weiter geht. Hat man größere Mengen Bluts zur Verfügung und kann man sich mit wenigen einzelnen Bestimmungen begnügen, dann werden manche einfachere Verfahren genügend zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn auch die leichte Beeinflußbarkeit der Gerinnungsgeschwindigkeit durch allerhand chemische und physikalische Bedingungen ein sehr sorgsames Arbeiten und große Übung erfordert. Gilt es aber, wie so oft in der experimentellen Erforschung der Gerinnungsvorgänge und ihrer Beeinflußbarkeit, mit nur sehr kleinen Blutmengen und in oft wiederholten Einzelbestimmungen zu arbeiten, dann wird die Wahl der Methodik wesentlich schwerer.

In der Klinik, aber auch in vielen experimentellen Untersuchungen, wird das von Bürker beschriebene Verfahren sehr viel angewandt. Es arbeitet mit einem Tropfen Blut, ist einfach zu handhaben und ermöglicht die Einhaltung konstanter Temperatur. Es besteht kein Zweifel darüber, daß man mit diesem Verfahren bei guter Übung befriedigende und gut reproduzierbare Ergebnisse erhalten kann. Störend ist es, daß man den Blutstropfen mit einem Glasstäbchen durchrühren muß und daß an der Gleichmäßigkeit dieser Verrichtung sehr viel für die Genauigkeit der Methode liegt. Eine gewisse Unsicherheit scheint uns auch in der Beobachtung des Gerinnungsvorganges zu liegen.

Wir zogen es daher vor, eine Methode zu benutzen, die, bei bester Übersichtlichkeit und Einfachheit, zuverlässigste Ergebnisse sichert. Es handelt sich um eine Modifikation des von Szabuniewicz[2] eingeführten Verfahrens. Das Blut wird nach den Vorschriften dieses Autors in eine Kapillare gesaugt und diese in einen durchsichtigen Thermostaten versenkt. Das Blutsäulchen wird sodann unter ständiger Beobachtung oder auch unter Einschaltung eines einfachen Registrierapparates durch eine mit der

[1] Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen **3**, 1431 (1929). —
[2] Szabuniewicz: Folia haematologica **47**, 357 (1932.)

Hand zu betätigende Niveauvorrichtung in kurzen und gleichen Abständen hin und her bewegt, wobei der dafür aufzuwendende Druck, gemessen an der Höhe des Niveaugefäßes, allmählich mehr und mehr gesteigert werden muß, bis schließlich bei einer Höhe des Drucks von 40 cm Wasser die Bewegung des Säulchens nicht mehr auszulösen ist. Der Zeitpunkt, bei dem dies eintritt, wird als Ende der Gerinnung gewählt.

Die Abänderung und, wie wir glauben, wesentliche Verbesserung dieser Methode, die wir vornahmen, besteht darin, daß wir nicht mit allmählich zunehmendem Druck, sondern mit einem ein für allemal gleichen arbeiten und die Zeit messen, die vergeht, bis für eben diesen Druck das Blutsäulchen in der Kapillare unbewegbar wird (Ende der Gerinnung). Als

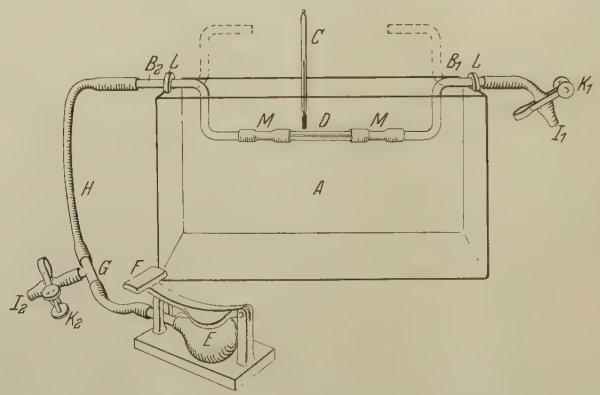


Abb. 1. *A* Thermostat; *B* Winkelglasrohr; *C* Thermometer; *D* Kapillare; *E* Gummiball; *F* Taster; *G* T-Stück; *H* Luftverbindung; *I* Luftweg; *K* Schlauchklemme; *L* Lager (Drehpunkt); *M* Muffe.

Anfang der Gerinnung wird der Zeitpunkt notiert, bei dem in der Kapillare die erste Abscheidung von Fibrin bei der Hin- und Herbewegung des Blutsäulchens erkennbar wird.

Unser Apparat zeigt folgende Konstruktion und Verwendung (s. Abb. 1). Ein Glasthermostat (*A*), dessen Wasserinhalt sorgfältig bei $25^0 \pm 0{,}2^0$ gehalten wird, trägt auf seinen kurzen Seitenkanten beiderseits je ein zweimal rechtwinklig gebogenes Glasrohr (B_1 und B_2) von 4,5 mm Durchmesser, das durch eine einfache Vorrichtung drehbar und doch mit genügender Reibung gehalten wird (*L*). An ihren inneren, einander zugekehrten Enden sind die Winkelrohre mit kurzen Gummimuffen (*M*) versehen, die dazu dienen, die mit Blut gefüllte Kapillare (*D*) einzuschalten. Durch einfaches Drehen der Winkelrohre kann man die zwischen ihnen befestigte Kapillare schnell ins Wasser versenken und ebenso wieder herausheben. Am äußeren Ende trägt das eine Winkelrohr ebenfalls einen kurzen, mit Quetschklemme (K_1) versehenen Gummischlauch (J_1). Das andere ist mit Hilfe eines genügend langen dünnen Gummischlauchs (*H*) mit dem Gummiball (*E*) verbunden. Die Schlauchverbindung ist an einer Stelle durch ein gläsernes T-Stück (*G*) unterbrochen, dessen abzweigender Ast wiederum einen kurzen Gummischlauch (J_2) mit Quetschklemme (K_2) trägt. Durch die beiden Klemmen kann also das ganze System geschlossen werden*.

* Der Apparat kann bezogen werden von Alfred Nagel, Breslau 16, Auenstr. 2.

Dieses Abschließen geschieht, nachdem die Kapillare mit dem Blutsäulchen eingesetzt und in den Thermostaten versenkt wurde. Drückt man nun mittels des Tasters (E) den Gummiball etwas zusammen, so bewegt sich das Blutsäulchen in der Kapillare und kehrt, sobald der Druck auf den Ball aufhört, wieder in die Ausgangsstelle zurück, da ja das System geschlossen ist. Niederdrücken und Loslassen des Tasters dauern je eine Sekunde. Der Taster ist durch eine verstellbare Arretierung ein für allemal so eingestellt, daß das Blutsäulchen sich etwa 4 mm hin und her bewegt. Diese Bewegung beobachtet man gegen eine weiße, von hinten durch eine Lampe beleuchtete Fläche oder im auffallenden Licht, also z. B. gegen ein über die Rückwand des Thermostaten gehängtes Filtrierpapier.

Wesentlich ist, daß bei unserem Apparat der Druck, nachdem die Arretierung einmal richtig eingestellt ist, dauernd und für alle Versuche genau der gleiche bleibt. Jede subjektive Veränderungsmöglichkeit des Drucks wird ausgeschaltet. Man prüft durch gleichmäßiges Niederdrücken des Tasters alle 30 Sekunden. Der Beginn der Gerinnung tritt bei noch gut beweglichem Säulchen ein und ist gegen die helle Lichtquelle oder im auffallenden Licht ausgezeichnet zu sehen, bei mit Wasser oder Salzlösung verdünntem Blute fast noch besser als bei unverdünntem. Wir haben allerdings nur mit letzterem gearbeitet und nur einige Vergleichsversuche mit verdünntem Blut gemacht. Mit zunehmender Gerinnung verringert sich die Bewegung des Blutsäulchens, bis sie schließlich völlig aufhört: Ende der Gerinnung.

Ein Versuch spielt sich in folgender Weise ab. Nach sorgfältiger Enthaarung und Reinigung der Haut (mit Alkohol) wird das Gefäß, beim Kaninchen die Randvene des Ohres, angestochen. Man läßt das Blut ein Weilchen ausfließen, wischt es mehrmals sorgfältig ab und entnimmt mit Hilfe der Glaskapillare erst dann, wenn es erneut lebhaft herausquillt. Da es sich empfiehlt, das Blutsäulchen immer annähernd gleich lang zu wählen, tragen die Kapillaren eine Marke 4 cm vom Aufsaugende entfernt, bis zu der das Blut aufgesogen wird. Das Säulchen wird dann in die Mitte der Kapillare gesogen, der zum Ansaugen benutzte kurze Gummischlauch losgemacht, die Stoppuhr betätigt, das Kapillarrohr in der schon beschriebenen Weise zwischen die beiden Winkelrohre eingesetzt und durch deren Drehung in den Thermostaten versenkt. Bis dahin müssen beide Klemmen bei K_1 und K_2 offen sein, da das Blutsäulchen sonst beim Einsetzen herausgedrückt wird. Jetzt erst werden beide Klemmen geschlossen. Bis zum Augenblick des Versenkens in den Thermostaten vergehen fast genau 15 Sekunden, von der Entnahme des Blutes an gerechnet. Nach Ablauf der ersten Minute wird der Taster zum ersten Male und weiterhin alle 30 Sekunden betätigt.

Nach Schluß des Versuchs wird die Kapillare sofort herausgedreht und nach gutem Abtrocknen der Schlauchverbindungen (um Eindringen von Wasser in die Ansatzstücke zu verhüten) herausgenommen und der Reinigung zugeführt.

Wir geben anschließend das Beispiel eines Protokolls:

Zeit	Beginn der Gerinnung	Ende der Gerinnung	Entnahmestelle	Temperatur	Bemerkungen
9h40	3′ 30″	4′ 30″	linkes Ohr	25°	
9 55	3 30	5 00	„ „	25	
10 15	3 30	4 30	rechtes „	24,9	
10 30	3 00	4 30	„ „	25	Sehr gute Blutung
10 45	3 30	5 00	linkes „	25	
11 35	3 30	4 30	rechtes „	25	
11 45	3 00	4 00	linkes „	25	
11 55	3 30	5 00	rechtes „	25	Gute Blutung
12 10	3 30	4 30	linkes „	25	

Besondere Beachtung erfordern 1. die Blutentnahme und 2. die Reinigung der Kapillaren.

Die Blutentnahme bedarf stets großer Sorgfalt bei allen Gerinnungsbestimmungen, die mit nur einem Tropfen Blut arbeiten. Daß das Blut, ehe man es entnimmt, richtig hervorquellen muß, haben wir schon hervorgehoben. Durch Streichen oder Beklopfen des Ohrs kann man bekanntlich, soweit es sich als notwendig erweist, eine genügende Füllung der Venen herbeiführen. Es ist verständlich, daß auf der Höhe einer stark gerinnungsbeschleunigenden Wirkung die einwandfreie Blutentnahme besonders schwierig werden kann. Durch Übung, Sorgfalt und Geduld wird man diese Schwierigkeit aber überwinden. Daß stärkere Reizung oder gar Entzündung am Ort der Blutentnahme die Ergebnisse fälschen können, ist bekannt. Durch Wechsel der Punktionsstelle kann man dem Fehler vorbeugen. Besonders wichtig ist es, von Anfang an immer abwechselnd an beiden Ohren Blut zu entnehmen, so daß ein etwa einseitig auftretender örtlicher Fehler leicht an dem Klaffen der Werte erkannt wird. Das Auftreten von Luftbläschen in der Blutsäule macht die Bestimmung von vornherein unbrauchbar.

Die Reinigung der gebrauchten Kapillaren hat Szabuniewicz offenbar so große Schwierigkeiten gemacht, daß er ganz darauf verzichtet und zu jeder einzelnen Bestimmung eine ungebrauchte, neue Kapillare benutzen zu müssen glaubt. Das ist aber bei großen Versuchsreihen gar nicht durchzuführen und auch nicht notwendig, da eine vollkommene Reinigung der Kapillaren sich ohne weiteres erreichen läßt und die beliebig häufige Wiederbenutzung gestattet.

Die Kapillaren sollen aus gutem Geräteglas bestehen, 10 cm lang sein und einen Durchmesser von 0,8 bis höchstens 1,0 mm haben. Die Marke, 4 cm vom einen Ende, wird mit einem Fettstift aufgetragen. Nach dem Gebrauch wird die Kapillare sofort ausgeblasen; man vermeide jede mechanische Reinigung, um die Innenfläche der Kapillare nicht zu schädigen. Das ausgeblasene Röhrchen wird in ein Gefäß mit 30%iger Kalilauge gebracht. Nach 2—3 Stunden werden die nunmehr völlig vom Blute befreiten

Kapillaren in fließendem Leitungswasser gründlich gespült, dann oberflächlich abgetrocknet und in eine Mischung von konzentrierter Schwefelsäure mit Kaliumbichromat übergeführt. Hierin bleiben sie bis zum nächsten Tag. Sie werden dann wieder zuerst in fließendem Leitungswasser gründlich gespült und sodann zweimal hintereinander mit jedesmal frischem destillierten Wasser etwa 15 Minuten lang gekocht. Die zweite Auskochung darf mit Bariumchlorid keine Trübung mehr geben. Endlich saugt man durch jede Kapillare dreimal 96%igen Alkohol und trocknet dann an der Saugpumpe, was innerhalb einer Minute geschieht. Die nunmehr gebrauchsfertigen Kapillaren werden mit der Marke versehen und gut vor Staub geschützt zum Versuch bereitgestellt. Da jeder Versuch etwa 25—30 Kapillaren benötigt, ist für genügenden Vorrat zu sorgen.

Das hier ausführlich geschilderte Verfahren hat sich uns in dauerndem Gebrauch seit vielen Monaten vortrefflich bewährt Nach einiger Übung und

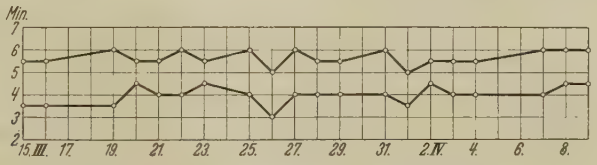


Abb. 2. Unten Gerinnungsanfang, oben Gerinnungsende.

nach Erkennung und Vermeidung mancher kleinerer Tücken, die nur die Erfahrung, aber keine Beschreibung lehren kann, liefert es tadellos reproduzierbare Werte und erweist sich als vollkommen zuverlässig. Beistehende Kurve (Abb. 2) für den Monat März gibt die täglichen Werte von unbehandelten Tieren wieder, und zwar jeweils Mittelzahlen aus 3—4 kaum voneinander abweichenden Einzelbestimmungen. Man sieht, wie gleichmäßig die Befunde sind. Bei Betrachtung längerer Zeiten (wir verfügen zur Zeit über die täglichen Zahlen aus 6 Monaten) findet man einzelne kurze Perioden mit etwas niedrigeren oder auch höheren Werten. Welche äußeren Einflüsse dafür maßgebend sind, ist noch nicht klar. Im Hinblick auf die von dem einen von uns mit seinen Mitarbeitern[3] aufgewiesenen Tagesschwankungen des Muskelstoffwechsels in Abhängigkeit von der täglichen Witterung sammeln wir alle biologischen Reihenwerte, deren Gesamtverwertung für die meteoro-biologische Betrachtung einmal von Wichtigkeit werden könnte. Die Konstanz der Normalwerte weist jedenfalls auf eine nur sehr geringe Witterungsabhängigkeit der Blutgerinnungsgeschwindigkeit hin. Sie erhöht den Wert der in der folgenden Mitteilung dargestellten Befunde, die wir beim Studium gerinnungsfördernder Substanzen erhoben.

[3] Riesser u. Kunze: Naturwissensch. **22**, 653 (1934); Riesser, Kunze u. Galle: Biochem. Zeitschr. **275**, 169 (1935); **277**, 349 (1935); Kunze u. Riesser: Arbeitsphysiologie **8**, 616 (1935).

Über die gerinnungsfördernde Wirkung saurer Substanzen, insbesondere des Pektins.

Von

Otto Riesser (Breslau),

unter Mitarbeit von **Alfred Nagel.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. VII. 1935.)

In einer ersten, an anderer Stelle[1] erschienenen Mitteilung konnten wir zeigen, daß die von Violle und Saint-Rat[2] vor 11 Jahren eingeführte und neuerdings von Gohrbandt[3] sowie von Sack[4] sehr empfohlene Therapie innerer Blutungen mit Injektionen oder oraler Eingabe von Pektinlösungen durch den Tierversuch eine bemerkenswerte Stütze er-

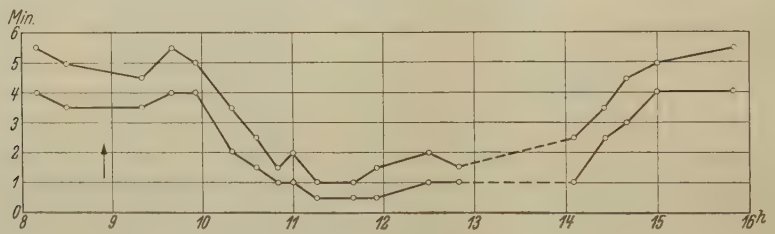


Abb. 1. Bei ↑ 20 ccm 1,5%ige Sangostoplösung intramuskulär.

In dieser, wie in allen folgenden Gerinnungskurven geben die unteren Punkte jeweils die Zeit des Beginns, die oberen die Zeit des Endes der Gerinnung an.

hält. Es gelang zu zeigen, daß perorale wie parenterale Zufuhr von Pektinlösungen beim Kaninchen zu einer starken Beschleunigung der Gerinnung des Blutes führt, die besonders bei intramuskulärer Injektion sich für mehrere Stunden auswirkte.

In fortgesetzten Untersuchungen ergab sich, daß bei Verwendung von je 20 ccm der als Sangostop (S.-St.) im Handel befindlichen[5] 1,5%igen Pektinlösung die Wirkung intramuskulärer Injektion beim Kaninchen sich mit großer Gleichmäßigkeit und Sicherheit reproduzieren läßt. Abb. 1 zeigt einen typischen Versuch, dem wir insgesamt zahlreiche, gleich verlaufene zur Seite stellen können. Jeder Versuch ist an einem frischen Tier

[1] Riesser: Klin. Wschr. **1935**, S. 958. — [2] Violle u. Saint-Rat: C. r. Acad. de Méd. **92** (1924), sowie C. r. Acad. d. Sci. **180** (1925). — [3] Gohrbandt: Chirurgenkongreß Berlin 1935. — [4] Sack, G.: Klin. Wschr. **1935**, S. 1536. — [5] Hersteller: Turon-G. m. b. H. Frankfurt a. M., der wir für das Material zu diesen Untersuchungen dankbar sind.

ausgeführt. Man sieht, daß die Wirkung nach etwa einer Stunde beginnt, eine Latenz, die ebenso wie die relativ große Dosis wahrscheinlich durch die schlechte Blutversorgung der Gesäßmuskeln beim Kaninchen bedingt ist, und daß die Wirkung 4—5 Stunden lang anhält. Der Grad der Gerinnungsbeschleunigung ist sehr erheblich. Wir finden eine Verkürzung der Gerinnungszeit von etwa 5 Minuten bis auf eine und vielfach sogar noch darunter, was einer Abnahme um mindestens 80% entspricht. Beispiele für die Wirkung intravenöser und oraler Verabfolgung gaben wir zum Teil schon in der erwähnten Arbeit. Die nach subcutaner Injektion erhaltene Kurve verläuft ähnlich. Eine Erklärung für diese sehr eindrucksvolle Wirkung der Pektinlösungen zu finden, war die Aufgabe der im folgenden dargestellten Untersuchungen. Die Durchführung dieses Vorhabens wurde uns wesentlich erleichtert durch die in der vorangehenden Mitteilung genau beschriebene Methode der Bestimmung der Blutgerinnungszeit, deren Zuverlässigkeit klare Aussagen ermöglichte.

Der Versuch einer Erklärung des Wirkungsmechanismus der Pektine setzt eine Kenntnis der hier verwendeten Substanz voraus. Es ist bekannt, daß die aus Pflanzen, insbesondere aus Früchten gewonnenen Pektine zwar eine einheitlich charakterisierte Körperklasse, nicht aber reine chemische Individuen darstellen. Selbst vorsichtigste Darstellungsmethoden lassen es nie vermeiden, daß eine Abspaltung esterartig gebundener Gruppen, insbesondere von Methylalkohol und Essigsäure, stattfindet, die dann im fertigen Trockenprodukt fehlen. Dieses besteht, wie wir auf Grund der Forschungen von Felix Ehrlich und seinen Mitarbeitern wissen, im wesentlichen aus einem Gemenge von Tetragalakturonsäuren und Estern dieser Säuren in Verbindung mit Arabinose, Galaktose und dem Araban, einem Polysaccharid der l-Arabinose*.

Die Tetragalakturonsäuren geben den Pektinen ihre typischen Eigenschaften. Sie sind vor allem maßgebend für die charakteristischste, den Übergang der Pektinlösungen in ein festes, glasiges Gel bei Zusatz von Alkohol sowie unter einer Reihe anderer praktisch wichtig gewordener Bedingungen. Die wässerigen Lösungen der von uns benutzten Präparate reagieren sauer mit einem p_H von 3,6—3,8 bei 18°. Die Titration mit n/10 NaOH und mit Phenolphthalein als Indikator ergibt einen nicht immer scharfen Umschlag nach Zusatz von 1,3 ccm, sie sind also einer n/80 Salzlösung äquivalent. Bei der Dialyse der 1,5%igen Lösung in Schleicher-Schüllschen Hülsen gegen reines Wasser läßt sich nach wenigen Stunden „Pektin“ durch die Alkoholprobe in der Außenflüssigkeit nachweisen. Die Teilchengröße des Kolloids kann also nur verhältnismäßig gering sein. Die Lösungen des Pektinpräparats weisen eine hohe Viskosität auf.

* Näheres in der Festschrift zur Feier des 25jährigen Bestehens der Technischen Hochschule Breslau, Verlag Wilh. Gottl. Korn, Breslau. S. 129: Über das Pektin-Problem, von Felix Ehrlich. Juni 1935.

Die Dauer der bei den Gerinnungsbestimmungen zu beobachtenden Latenz der Wirkung wird mindestens teilweise durch die jeweilige Resorptionsgeschwindigkeit bestimmt. Damit hängt es auch zusammen, daß die höher konzentrierten schleimigen Lösungen erst nach mehreren Stunden wirken, wenn man sie intramuskulär oder subcutan verabfolgt, während die niedrigeren Konzentrationen wesentlich schnelleren Erfolg haben.

Die Latenz könnte allerdings auch darauf beruhen, daß zunächst eine Aufspaltung der Polygalakturonsäuren im Organismus erfolgen muß und daß erst die Spaltprodukte wirksam sind. Nun wissen wir aber nichts über das Schicksal parenteral verabfolgter Pektinsubstanzen im Organismus, und selbst über den Stoffwechsel bei oraler Verabfolgung ist kaum etwas Sicheres bekannt (vgl. hierzu unsere Ausführungen in der ersten Mitteilung). Verwunderlich genug bei einer Substanz, die zu den Kohlenhydraten gehört und regelmäßiger Bestandteil der pflanzlichen Nahrungsstoffe ist. Nachdem Felix Ehrlich gezeigt hat, daß gewisse Schimmelpilze und Bakterien die Pektine restlos zur Galakturonsäure abbauen, muß an eine intermediäre Bildung dieser Säure auch im tierischen Stoffwechsel gedacht werden. Wir haben daher zunächst geprüft, wie diese Säure sich bei oraler oder intramuskulärer Verabfolgung auf die Gerinnungszeit auswirkt und konnten feststellen, daß sie eine zwar nicht sehr lange, aber sehr starke Gerinnungsförderung herbeiführt (vgl. Protokoll 1).

Protokoll 1. Versuch vom 8. März 1935, Kaninchen Nr. 24.

Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende	Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende
15h 05′	5′ 30	6′ 00	16h 35′	1′ 30	2′ 30
15 20	5 00	6 15	16 45	1 30	2 30
15 40	10 ccm 1 %ige		16 50	0 30	1 00
	Galakturonsäurelösung		17 05	1 00	2 30
	intramuskulär		17 25	0 30	1 00
15 50	3′ 00	5′ 00	17 40	1 00	2 30
16 00	5 00	5 30	17 50	1 30	3 00
16 07	5 00	6 30	18 00	4 00	5 30
16 20	3 00	4 30	18 10	5 00	6 30

Der naheliegende und verlockende Gedanke, daß die gerinnungsfördernde Wirkung an die Galakturonsäurestruktur gebunden sei, mußte bald fallen gelassen werden, als es sich zeigte, daß die mit Na . OH neutralisierte Lösung der Galakturonsäure sowohl bei intramuskulärer wie insbesondere auch bei intravenöser Zufuhr unwirksam war. Versuche, die nunmehr mit neutralisierter Pektinlösung angestellt wurden, lieferten ein ganz ähnliches Ergebnis. Wegen ihrer prinzipiellen Wichtigkeit führten wir sie in mannigfacher Variation durch. Vor allem wurden auch an ein und demselben Tier sowohl saures wie neutrales Pektin hintereinander

verabfolgt, und zwar in wechselnder Reihenfolge. Dabei ergab sich, bei intramuskulärer Injektion, regelmäßig vollkommene Unwirksamkeit der neutralen und starke Wirkung der sauren Lösungen. In unserer ersten Mitteilung haben wir die Kurve eines derartigen Versuches wiedergegeben, der dadurch besonders eindrucksvoll ist, daß nach 20 ccm neutraler und unwirksamer Pektinlösung 10 ccm der sauren Lösung die Gerinnung erheblich beschleunigten.

Diese Beobachtungen mußten notwendig zu dem Schluß führen, daß es sich bei der Wirkung der Pektinlösungen nicht um etwas Spezifisches handle, d. h. nicht um eine Folge bestimmter chemischer Struktur, sondern um eine Säurewirkung schlechthin. Da über eine derartige allgemeine Wirkung saurer Substanzen auf die Blutgerinnung nichts bekannt ist, haben wir die Frage systematisch geprüft.

Wir untersuchten zuerst die Wirkung von Milchsäure, die als eine biologisch wichtige Oxysäure sich zum Vergleich besonders zu eignen schien. Von der Verwendung einer 0,44%igen Säure gingen wir bald zu geringeren Konzentrationen, 0,22 und 0,11%, über. Die letztgenannte Konzentration, annähernd n 80, entspricht der gleichen Titrationsacidität, wie die von uns benutzte 1,5%ige Pektinlösung, hat aber eine wesentlich stärker saure aktuelle Reaktion: p_H 2,5. In den Versuchen mit parenteralen Injektionen wurden die Lösungen meist mit 0,9% NaCl angesetzt.

Protokoll 2. Versuch vom 7. Mai 1935, Kaninchen Nr. 67.

Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende	Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende
11h 10′	5′ 00	6′ 00	12h 20′	1′ 30	2′ 30
11 25	4 30	5 30	12 25	0 30	1 30
11 30	10 ccm n/80 Milchsäure-lösung mit 11,7 mg Milchsäure intramuskulär		12 35	1 00	2 00
			12 45	2 00	2 30
			13 00	2 00	2 30
11 45	3′ 00	4′ 00	13 15	3 00	4 00
11 55	3 00	4 00	13 30	3 30	4 30
12 05	3 30	4 30	13 45	4 00	5 30
12 15	0 30	1 00	14 00	4 00	5 30

Abb. 2 und 3 (vgl. auch Abb. 5) als Beispiele beweisen, daß die gerinnungsfördernde Wirkung der Milchsäure sowohl bei oraler wie bei intravenöser Verabfolgung sehr stark ist. Intravenös genügen schon 5—6 mg Milchsäure, um die Gerinnung erheblich, wenn auch nicht für lange Dauer, zu beschleunigen. Bei der intramuskulären Zufuhr (Protokoll 2) tritt die Wirkung wesentlich schneller ein als mit Pektin, dauert aber viel kürzer. Zweifellos hängt das mit der schnelleren Resorption und der ebenfalls schnelleren Ausscheidung oder Beseitigung der Milchsäure zusammen. Beachtenswert ist es, wie schnell, nach dem Eintritt

der Wirkung zu schließen, sowohl Milchsäure wie Galakturonsäure, offensichtlich schon vom Magen aus, aufgesaugt und wirksam werden. Hierzu ist zu bemerken, daß die zu den Versuchen mit oraler Verabfolgung benutzten Tiere stets seit 24 Stunden nicht gefüttert waren.

Auch Essigsäure in einer der Acidität der Pektinlösung entsprechenden Menge (10 ccm mit 7,8 mg Säure) und mit einem p_H von 3.5

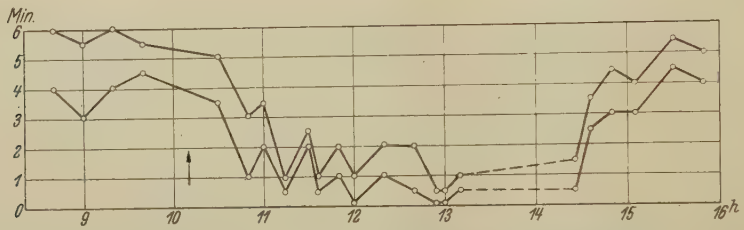


Abb. 2. Bei ↑ 15 ccm 0,44 %ige (etwa n/20) Milchsäure, enthaltend 66 mg, durch Schlundsonde innerlich.

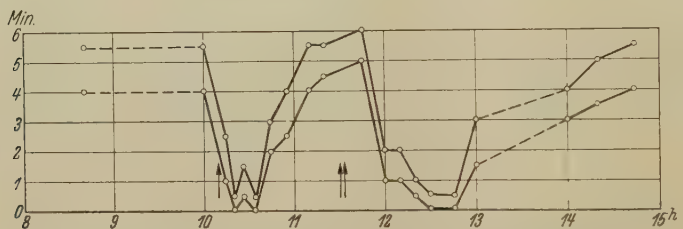


Abb. 3. Bei ↑ 1,5 ccm n/80 Essigsäure mit 1,1 mg Säure intravenös.
Bei ↑↑ 5 ccm n/80 Milchsäure mit 5,8 mg Säure intravenös.

erweist sich sowohl bei intramuskulärer (Protokoll 3) wie bei intravenöser Verabfolgung wirksam (Abb. 3).

Bei der Beurteilung der intravenösen Injektionen ist allerdings stets zu berücksichtigen, daß auch physiologische Kochsalzlösung hin und wieder eine zwar sehr kurze, aber mitunter recht deutliche Gerinnungsbeschleunigung hervorrufen kann. Mit derjenigen der Säuren ist sie allerdings nicht vergleichbar.

Protokoll 3. Aus Versuch vom 2. Mai 1935, Kaninchen Nr. 63.

Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende	Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende
14h 00′	4′ 00	5′ 30	15h 35′	1′ 30	2′ 00
15 00	4 30	6 00	15 50	1 00	2 00
15 15	10 ccm 0,9 % Na Cl		16 00	3 30	5 30
	plus 7,8 mg Essigsäure		16 10	4 00	5 30
	intramuskulär		16 25	4 00	5 30
15 25	1′ 00	2′ 00			

Überaus stark ist die Gerinnungsförderung, die wir erhielten, als wir intravenös wenige mg Salzsäure in verdünnter Lösung verabfolgten. Abb. 4 gibt davon ein anschauliches Beispiel. Die in diesem Versuch zutage tretende primäre und kurz dauernde Gerinnungsverlangsamung ist eine Erscheinung, die wir, zwar nicht in gleicher Stärke, jedoch nicht selten als Vorläufer der Gerinnungsbeschleunigung auch bei Verwendung anderer Substanzen beobachten. Daß Salzsäure bei oraler Zufuhr ohne Wirkung ist, mußte von vornherein aus leicht ersichtlichen Überlegungen vorausgesehen werden und wurde zum Überfluß auch noch in besonderen Versuchen bestätigt. Der Grund ist natürlich der, daß diese anorganische Säure vom Magen aus nicht resorbiert wird. Im Darm aber wird sie

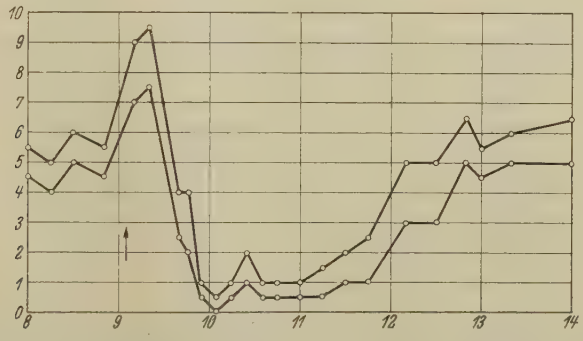


Abb. 4. Bei ↑ intravenöse Injektion von 5 ccm einer wässerigen etwa n/80 Salzsäurelösung mit 2,4 mg HCl.

neutralisiert und dadurch auch wirkungslos. Bei extrem hohen Dosen wird man gewiß auch mit solchen Säuren vom Magen—Darm aus Wirkungen erzielen. Das haben wir aber nicht weiter verfolgt. Für die Wirksamkeit der von uns als stark gerinnungsfördernd gefundenen oralen Verabfolgung organischer Säuren ist die schnelle Resorbierbarkeit vom Magen aus ohne Zweifel die Vorbedingung.

Unsere Vermutung, daß ganz allgemein kleine Mengen von Säuren, die auf irgendeinem Wege ins Blut übertreten, für die Gerinnungsförderung maßgebend sind, hat sich, wie wir sehen, bestätigt*. Das Ergebnis erhält eine weitere Stütze durch die Tatsache der Unwirksamkeit neutraler Lösungen der Salze dieser Säuren bei intramuskulärer Injektion, was wir nun auch für die Lösungen von Natriumlaktat bestätigten.

Bei der oralen Verabfolgung der Neutralsalze war das Ergebnis nicht im gleichen Umfang eindeutig, indem in vielen Fällen sowohl neutrale

* Wir fanden seither auch Citronensäure 0,44%, aber auch, allerdings schwächer, 0,15%, vom Magen aus gut wirksam. $p_H = 2{,}8$. Wirkungsdauer etwa 1 Stunde.

Protokoll 4. Versuch vom 6. Mai 1935, Kaninchen Nr. 66.

Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende	Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende
8h 00′	3′ 00	5′ 00	12h 05′	20 ccm saure 1,5 %ige „Sangostop“lösung mit Schlundsonde innerlich	
8 15	4 30	5 30			
8 30	4 00	5 30			
8 45	4 30	5 30	12 15	4′ 30	6′ 00
9 00	4 30	5 30	12 25	4 30	6 30
9 15	20 ccm neutralisierte 1,5 %ige „Sangostop“-lösung mit Schlundsonde innerlich		12 35	4 00	5 00
			12 45	4 30	5 00
			13 00	4 30	5 30
			13 15	4 00	5 00
9 30	5′ 00	6′ 00	13 30	4 00	5 00
9 40	4 30	6 00	13 45	4 30	5 30
9 50	4 00	5 30	14 00	4 00	5 30
10 00	4 00	5 30	14 15	2 30	3 30
10 10	4 00	5 00	14 25	1 30	2 00
10 20	3 00	4 30	14 35	1 00	2 00
10 30	2 30	4 00	14 45	1 00	1 30
10 40	2 30	4 30	14 55	1 30	2 30
10 50	3 00	3 30	15 10	1 30	3 00
11 00	2 30	3 30	15 20	3 00	4 00
11 10	2 00	2 30	15 35	3 30	4 30
11 20	3 30	4 30	15 50	3 00	4 00
11 30	4 00	5 30	16 10	4 00	5 00
11 45	4 30	5 00	16 30	4 30	5 30
12 00	4 30	5 30	16 50	4 00	5 30
			17 00	4 00	5 30

Protokoll 5. Versuch vom 29. April 1935, Kaninchen Nr. 61.

Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende	Zeit	Gerinnungsbeginn	Gerinnungsende
8h 15′	3′ 30	4′ 30	11h 10′	1′ 30	2′ 30
8 30	3 30	5 00	11 20	2 00	3 00
8 45	3 30	4 30	11 35	3 30	5 00
9 00	3 00	4 30	11 50	3 30	5 30
9 15	5 ccm neutralisierte 1,5 %ige „Sangostop“-lösung intravenös		11 55	5 ccm saure 1,5 %ige „Sangostop“lösung intravenös	
9 25	1′ 00	1′ 30	12 05	0′ 30	2′ 00
9 35	1 00	1 30	12 30	0 30	1 00
9 45	1 00	1 30	12 40	0 30	1 00
9 55	2 00	3 30	13 00	0 30	1 00
10 10	3 30	5 00	14 05	3 00	4 00
10 20	3 00	4 30	14 20	3 00	4 00
10 35	3 00	4 30	14 35	3 30	5 00
10 50	3 00	4 30	15 00	3 30	4 30
11 00	5 ccm saure 1,5 %ige „Sangostop“lösung intravenös		15 30	3 30	5 00

Pektinlösungen (Protokoll 4) wie milchsaures Natrium vom Magen aus gerinnungsfördernd wirkten, wenn auch merklich schwächer als die Säuren. Dies war vorauszusehen. Denn es muß nach Maßgabe der jeweils im Magen

vorhandenen Salzsäure eine Umsetzung stattfinden, bei der aus den Salzen der verabfolgten organischen Säuren die freien Säuren entstehen und nun ebenso wirksam werden, als ob man sie in dieser freien Form verabfolgt hätte.

Auch bei der intravenösen Injektion der Neutralsalze finden wir neben Versuchen ohne jede Wirkung auch solche mit einwandfreier Förderung der Gerinnungsgeschwindigkeit, wie es Protokoll 5 und Abb. 5 darstellen. Angesichts der Tatsache, daß auch intravenöse Zufuhr von Kochsalzlösung gelegentlich sich als wirksam erweist, mußte mit solchen Ergebnissen gerechnet werden. Daß aber die Lösung der entsprechenden Menge freier Säure stärker wirkt, zeigen gerade auch die hier wiedergegebenen Versuche.

Wir finden also als Ergebnis der bisher beschriebenen Versuche, daß eine ganz allgemeine Wirkung kleiner Säuremengen auf die Gerinnungs-

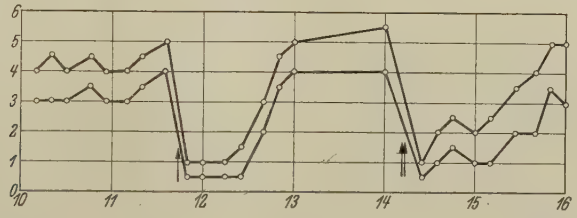


Abb. 5. Bei ▲ 5 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung mit 5,8 mg Milchsäure intravenös. Bei ▲▲ 5 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung mit 11,6 mg Milchsäure als neutrales Laktat intravenös.

geschwindigkeit besteht. Ja, es scheint, als ob es sich nicht einmal um eine spezifische Wirkung der Säuren handle, sondern daß auch Neutralsalze und, wie wir auf Grund einer Beobachtung hinzufügen möchten, auch kleine Mengen von Alkalien ähnliche Wirkungen hervorbringen können, wenn auch den Säuren, soweit wir es heute übersehen, bei weitem der Vorrang gebührt.

Wenn man den Versuch macht, diese Wirkung kleinster Säuremengen zu erklären, so wird man von vornherein den Gedanken an eine Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite auszuschalten haben; dazu sind die wirksamen Dosen der Säuren viel zu klein. Wohl aber wird man sich fragen müssen, ob etwa die in das Blut übertretenden kleinen Säuremengen auf die Blutbestandteile, z. B. die Blutplättchen, einwirken und dadurch die Gerinnungsbeschleunigung verursachen. Wenn diese Annahme stimmt, müßte man beim Mischen frischen Blutes mit als wirksam befundenen Säuren, insbesondere mit Pektin, eine Gerinnungsbeschleunigung auch in vitro nachweisen können. Solche Versuche haben wir angestellt. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Zeit	Zusatz zu je 0,08 — 0,1 ccm Blut	Anfang der Gerinnung	Ende der Gerinnung
8h 45′	—	3′ 00	4′ 30
9 10	0,05 ccm 0,9 %ige Kochsalzlösung	4 30	5 30
9 30	0,05 ccm Sangostoplösung	4 00	5 00
9 40	0,05 ccm Sangostoplösung	4 00	5 00
9 50	0,025 ccm Sangostoplösung	3 30	4 30
9 55	0,05 ccm n/80 Milchsäure in 0,9 %ige NaCl-Lösung	5 00	6 30
10 05	0,04 ccm n/80 Milchsäure in 0,9 %ige NaCl-Lösung	3 00	4 00
10 20	0,04 ccm H_2O	3 30	5 00
10 30	0,02 ccm Sangostoplösung	4 00	5 00
10 40	0,035 ccm neutralisierte Sangostoplösung	4 00	5 00

Es wurden jeweils etwa 0,1 ccm Blut mit 0,05 oder auch weniger der 1,5%igen Pektinlösungen bzw. einer Milchsäurelösung gleicher Titrationsacidität vermengt und die Gerinnung des Gemisches sofort bestimmt. Dabei ergibt sich, daß keinerlei wertbare Abweichung der Gerinnungsgeschwindigkeit festzustellen ist, weder im Vergleich zum unverdünnten Blut noch im Vergleich zu Blutproben, die nur mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit Wasser angesetzt wurden. Zwar beobachten wir in den Blut-Pektinmischungen eine sofortige Agglutination der Erythrocyten, die in scharf voneinander abgegrenzten Häufchen miteinander verkleben, aber der Gerinnungsvorgang wird dadurch weder qualitativ noch zeitlich abgewandelt.

Auf Grund dieser Versuche glauben wir eine direkte Wirkung der wirksamen Säuren auf die Blutbestandteile ausschließen zu können. Wir sprechen daher die Vermutung aus, daß beim Übertritt kleinster Mengen von Säuren ins Blut an der Eintrittsstelle selbst eine Reizung des Gefäßendothels gesetzt wird, und daß diese Reizung zur Produktion der eigentlichen gerinnungsfördernden Substanz führt. Auf Grund der geltenden Vorstellungen über die gerinnungsauslösenden Faktoren dürfen wir die vermehrte Bildung von Thrombokinase als Ergebnis der Endothelreizung für wahrscheinlich halten.

Wir haben versucht, diese Hypothese zu prüfen. Da die Versuche bisher ergebnislos waren, sei hier nur kurz gesagt, daß das Serum eines mit Pektin behandelten Tieres, dessen Blut eine maximale Gerinnungsbeschleunigung aufwies, bei Injektion in die Venen eines anderen Tieres die Gerinnungsgeschwindigkeit nicht anders und nicht mehr beeinflußte, als es auch das Serum unbehandelter Tiere tut. Der Versuch, die Bildung wirksamer Thrombokinase im Vollblut bei Übertragung auf ein anderes Tier nachzuweisen, wurde dadurch vereitelt, daß auch Vollblut normaler, also nicht vorbehandelter Tiere, bei einem anderen Tiere intravenös gespritzt, eine langanhaltende Gerinnungsbeschleunigung hervorrief. Die

Blutinfusion zur Gerinnungsförderung ist ja auch eine klinisch bekannte Maßnahme.

Wie auch die Theorie der Wirkung sich gestalten mag, man wird jedenfalls unter allen Umständen annehmen müssen, daß ein wenig der wirksamen Substanz, so besonders der Pektine, ins Blut übertritt. Wir haben uns bemüht, den Nachweis von Pektin im Blute der mit der Substanz behandelten Tiere zu erbringen. Dazu verwendeten wir zunächst die Viskosimetrie des Serums, wobei wir davon ausgehen, daß Pektin dem Blut zugemischt sich nach der Gerinnung vollständig im Serum wiederfindet. In der Tat kann man zeigen, daß nach Zumischung von Pektin zu Vollblut das Serum die erwartete Pektinmenge enthält. Zur quantitativen Bestimmung des Pektins in dem mit Trichloressigsäure enteiweißten Serum diente das Verfahren von Carré und Haynes[6], von dessen Zuverlässigkeit wir uns in zahlreichen Analysen bekannter Pektinmengen überzeugten.

Versuchsprotokoll.

1. 3 ccm der S.-St.-Lösung liefern als Mittel von 6 Versuchen mit nahe beieinander liegenden Werten 0,0180 g Calciumpektat.

2. 10 ccm Blut werden mit 3 ccm derselben Pektinlösung versetzt und sofort danach durch Zusatz von 50 ccm 5%iger Trichloressigsäure enteiweißt. Die Mischung wird auf 100 ccm aufgefüllt und filtriert. Vom Filtrat 85 ccm zur Bestimmung nach Carré und Haynes. Gefunden 0,0151 g Pektat, insgesamt also 0,0178 g.

3. 10 ccm Blut mit 3 ccm der Pektinlösung werden zur Gerinnung gebracht und zentrifugiert. Menge des Serums 8,5 ccm. Davon werden 6 ccm zur Bestimmung des Pektins durch Zusatz von 50 ccm 5%iger Trichloressigsäure enteiweißt und auf 100 ccm aufgefüllt. Vom Filtrat 93 ccm zur Bestimmung. Gefunden 0,0092 g Pektat. Das sind, umgerechnet auf 100 ccm Filtrat und auf 8,5 ccm Serum, 0,0140 g Pektat. Da im Gerinnsel noch Serum verbleibt, so ist die Ausbeute groß genug, daß wir einen vollständigen Übergang des Pektins in das Serum annehmen dürfen.

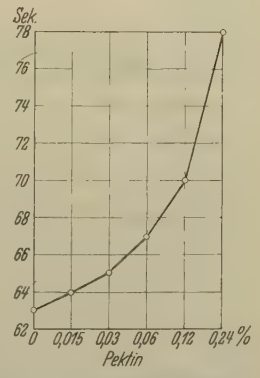


Abb. 6. Durchlaufszeiten im Ostwaldschen Viscosimeter für Serum mit Zusätzen von steigenden Mengen Pektins.

Mit der gleichen Methodik haben wir auch versucht, nach intramuskulärer und oraler Verabfolgung wirksamer Pektindosen die Substanz im enteiweißten Vollblut aufzufinden, jedoch bisher ohne Erfolg. Die dabei in Betracht kommenden Mengen sind offensichtlich kleiner als die kleinste noch gravimetrisch zu bestimmende Menge, die wir auf Grund unserer Versuche auf 10 mg Pektin angeben können.

[6] Carré u. Haynes: Biochem. Journ. **16**, 60 u. 704 (1922).

Dasselbe ergab auch die Viskosimetrie. Wie die Kurve Abb. 6 erweist, die den Zuwachs an Viskosität eines Kaninchenserums bei ansteigender Pektinkonzentration darstellt, ist die Grenze der mit dieser Methode noch zu bestimmenden Pektinkonzentration mit 0,03% anzunehmen. Die Viskositätsbestimmung im Blut pektinbehandelter Tiere ließ aber in der Regel keine Viskositätssteigerung, sondern lediglich diejenige Verminderung erkennen, die als eine Folge der bei wiederholter Blutentnahme eintretenden Hydrämie gemäß den Kontrollversuchen zu erwarten ist. Nur bei intravenöser Einspritzung findet man eine über mehrere Stunden dauernde Zunahme der Serumviskosität.

Versuchsprotokoll.

1. Kontrollversuch.

Viskosität bei wiederholter Blutentnahme.

Erste Entnahme um 8,30 Uhr; Durchlaufszeit des Serums . . . . 55,8 Sek.
Zweite „ „ 9,00 „ ; „ „ „ . . . . 55,2 „
Dritte „ „ 9,45 „ ; „ „ „ . . . . 54,8 „

2. Intravenöse Injektion.

Erste Blutentnahme 5. November 1934, 13,30 Uhr; Durchlaufszeit des Serums . 57,0 Sek.
Zweite „ 5. „ 1934, 17,30 „ ; Durchlaufszeit des Serums . 57,2 Sek.

Intravenöse Injektion von 5 ccm S.-St.-Lösung am 6. November, 8,38 Uhr.

Dritte Blutentnahme 9,08 Uhr; Durchlaufszeit des Serums . . . . 65,2 Sek.
Vierte „ 11,30 „ ; „ „ „ . . . . 59,1 „

3. Intramuskuläre Injektion.

Erste Blutentnahme 19. Mai 1935, 10,15 Uhr; Durchlaufszeit des Serums 49,1 Sek.
Um 10,55 Uhr intramuskulär 20 ccm S.-St.-Lösung. Beginn der Gerinnungsbeschleunigung um 11,30 Uhr.
Zweite Blutentnahme um 12,15 Uhr; Durchlaufszeit des Serums . 48,9 Sek.
16,15 Uhr bei starker Gerinnungsbeschleunigung:
Dritte Blutentnahme; Durchlaufszeit des Serums . . . . . 47,2 Sek.

Unsere Untersuchungen gingen ursprünglich aus von einer rein praktischen Aufgabe, der Prüfung der gerinnungsfördernden Wirkung der als S.-St. im Handel befindlichen Pektinlösungen. Es ist daher wohl berechtigt, auch an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß es sich bei der Pektinwirkung zwar ohne Zweifel nur um einen Sonderfall aus dem Gesamtgebiet der Säurewirkung handelt, daß aber gerade die Polygalakturonsäuren einige Grundbedingungen erfüllen, die für ein therapeutisch verwendbares Mittel dieser Gruppe zu fordern sind: Ungiftigkeit, Reizlosigkeit und genügende Wirkungsdauer. Die verhältnismäßig langsame Resorbierbarkeit begünstigt eine länger dauernde Wirkung mindestens bei der intramuskulären Zufuhr, und die Acidität der Lösung liegt mit einem p_H von 3,8 gerade in einem

Bereich, das noch nicht zu stark und doch genügend sauer ist. Höhere Acidität an sich ist, wie uns unsere Versuche mit Milchsäure zeigen, wirkungsvoll, bringt aber die Gefahr der Gewebsreizung mit sich, die bei den Pektinpräparaten wohl auch noch durch die kolloidale Beschaffenheit der Lösung gemildert wird. Eine zu geringe Acidität aber führt zur Wirkungslosigkeit.

Wir wissen, daß es mit den verschiedenartigsten Mitteln und Maßnahmen gelingt, die Gerinnungszeit zu verkürzen, wenn auch die Sicherheit der Wirkung in den meisten Fällen viel zu wünschen übrig läßt. Jedenfalls gibt es mehr als nur einen Mechanismus, der zum Ziele führt. Unsere Beobachtungen werden den Anlaß geben, die bisher bekannten gerinnungsfördernden Mittel auf ihren Säurecharakter zu prüfen. Es ist einleuchtend, daß die als stark gerinnungsfördernd empfohlene Einatmung von kohlensäurereicher Luft wahrscheinlich dem von uns beschriebenen Phänomen der Säurewirkungen einzugliedern ist. Vielleicht gilt das auch für die neuerlich empfohlene intravenöse Injektion von Ascorbinsäure, bei der möglicherweise nicht eine spezifische, sondern eine allgemeine Säurewirkung vorliegt. Die klinische Erfahrung wird lehren, inwieweit die Verwendung saurer Lösungen vom Typus der Polygalakturonsäuren einen besonderen therapeutischen Wert beanspruchen darf.

Zusammenfassung.

1. Wässerige Lösungen von Pektin (Tetragalakturonsäureester) bewirken bei oraler wie bei parenteraler Verabfolgung eine starke Beschleunigung der Blutgerinnung, die mehrere Stunden anhalten kann.

2. Grundsätzlich ähnliche, nur hinsichtlich der Geschwindigkeit des Beginns und bezüglich der Dauer je nach den Resorptionsbedingungen wechselnde Wirkungen lassen sich durch Zufuhr anderer Säuren, wie Galakturonsäure, Milchsäure, Essigsäure und, im Versuch mit intravenöser Injektion, auch mit Salzsäure in sehr kleinen (mg) Dosen herbeiführen.

3. Die Neutralsalze aller dieser Säuren sind bei intramuskulärer Einspritzung wirkungslos. Bei der oralen können sie nach Maßgabe der durch die Magensalzsäure verursachten Freimachung der Säuren wirksam werden, bei der intravenösen Injektion ist die Wirkung unsicher und entspricht allenfalls derjenigen, die man ganz allgemein mit Salzlösungen, auch schon mit physiologischer Kochsalzlösung, hin und wieder beobachtet.

4. Außerhalb des Körpers führt der Zusatz kleiner Mengen von Pektinlösung oder von Milchsäure zu frischem Blut zu keinerlei Veränderung der Gerinnungszeit.

5. Das Serum sowie das Blut von Tieren, denen auf der Höhe der durch intramuskuläre Pektininjektion erzielten Gerinnungsbeschleunigung Blut entnommen wird, übt auf die Gerinnbarkeit des Blutes eines anderen

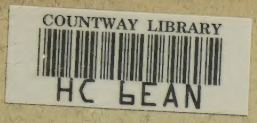
Tieres bei intravenöser Einspritzung keinen anderen Einfluß aus als denjenigen, der normalem Serum oder Blut selbst zukommt.

6. Der Übertritt von Pektin ins Blut nach parenteraler Darreichung ließ sich weder durch Viskosimetrie des Serums noch durch gravimetrische Analyse nach Carré und Haynes sicher erweisen. Die in Betracht kommenden sehr geringen, im Blut kreisenden Mengen der Substanz liegen anscheinend unterhalb der für diese Methoden noch faßbaren Mengen.

7. Es wird die Hypothese aufgestellt und begründet, daß die Wirkung kleinster Mengen von Säuren auf einer Reizung des Gefäßendothels am Ort des Übertritts der Säure ins Blut beruht. Durch diese Reizung sollen die eigentlich gerinnungsfördernden Stoffe, wahrscheinlich Thrombokinasen, erst gebildet werden.

8. Auf die praktisch-therapeutische Bedeutung der Pektinlösungen als völlig ungiftiger, reizloser und stark gerinnungsfördernder Stoffe wird hingewiesen.

Berichtigung.

In dem Aufsatz von D. von Klobusitzky: Biochemische Studien über die Gifte der Schlangengattung Bothrops. I. (Band 179, Heft 2) ist auf der S. 213 in der 11. Zeile von oben nach Isobutylalkohol folgendes hineinzufügen: --Wasser, Wasser—Isobutylalkohol.

41B212